

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

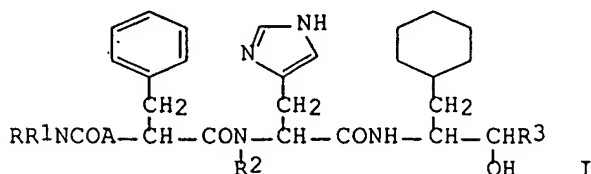
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

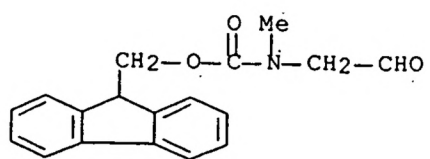
AN 1993:496176 CAPLUS  
 DN 119:96176  
 TI Preparation of histidine and dipeptide derivatives as renin inhibitors  
 IN Hemmi, Keiji; Neya, Masahiro; Watanabe, Shinya; Hashimoto, Masashi  
 PA Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan  
 SO PCT Int. Appl., 109 pp.  
 CODEN: PIXXD2  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	WO 9217456	A1	19921015	WO 1992-JP349	19920321
	W: CA, JP, KR, US				
	RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE				
PRAI	JP 1991-87562		19910326		
OS	MARPAT 119:96176				
GI					



AB The title compds. [I; A = NH, O; R = lower alkyl; R1 = [acyl(lower alkyl)amino]alkyl; R2 = (lower alkyl or acyl-substituted)amino, (aryl, heterocyclyl, or acyl-substituted) lower alkyl; R3 = (lower alkyl or alkoxy-substituted) lower alkyl, (aryloxy, alkyl, or alkoxy-substituted) lower cycloalkoxy], useful for the treatment of hypertension, heart failure, kidney disease, and glaucoma, are prepared. Thus, 75 mg 2(S)-[N-methyl-N-[2-(N-methyl-N-morpholinocarbonylamino)ethyl]aminocarbonyloxy]-3-phenylpropionic acid was stirred with oxalyl chloride in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> containing DMF at room temperature for 30 min, then the reaction mixture was added dropwise to a solution of 100 mg 2(S)-[Nα-3-(ethoxycarbonyl)propyl-Nim-tosyl-L-histidyl]amino-1-cyclohexyl-3(S)-hydroxy-6-methylheptane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under ice cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h to give 2(S)-[2(S)-[N-methyl-N-morpholinocarbonylamino)ethyl]aminocarbonyloxy]-3-phenylpropionyl-Nα-3-(ethoxycarbonyl)propyl-Nim-tosyl-L-histidyl]amino-1-cyclohexyl-3(S)-hydroxy-6-methylheptane (II). II showed IC<sub>50</sub> of 2 + 10<sup>-9</sup> M against renin. A total of 54 I were prepared.

IT 147687-06-7P  
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
 (preparation of, as intermediate for renin inhibitor)  
 RN 147687-06-7 CAPLUS  
 CN Carbamic acid, methyl(2-oxoethyl)-, 9H-fluoren-9-ylmethyl ester  
 (9CI) (CA  
 INDEX NAME)



PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

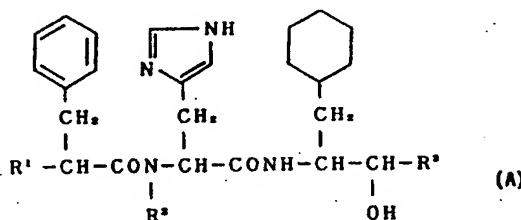


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 233/64, 401/12, 403/12 C07D 487/04, C07K 5/06 A61K 31/415, 37/02, 31/535 A61K 31/44, 37/64	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/17456  (43) 国際公開日 1992年10月15日(15. 10. 1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00349 (22) 国際出願日 1992年3月21日(21. 03. 92) (30) 優先権データ 特願平3/87562 1991年3月26日(26. 03. 91) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 逸見恵次(HEMMI, Keiji)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市下広岡668-37 Ibaraki, (JP) 関 正博(NEYA, Masahiro)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市大字常名4016-25 Ibaraki, (JP) 渡邊真也(WATANABE, Shinya)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市西根南2-9-16-201 Ibaraki, (JP) 橋本真志(HASHIMOTO, Masashi)(JP/JP) 〒302 茨城県取手市新町2-2-8-1205 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 植木久一(Ueki, Kynichi) 〒530 大阪府大阪市北区堂島2丁目3番7号 シンコービル407 植木特許事務所 Osaka, (JP)	(81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : AMINO ACID DERIVATIVE AND SALT THEREOF

(54) 発明の名称 アミノ酸誘導体およびその塩



(57) Abstract

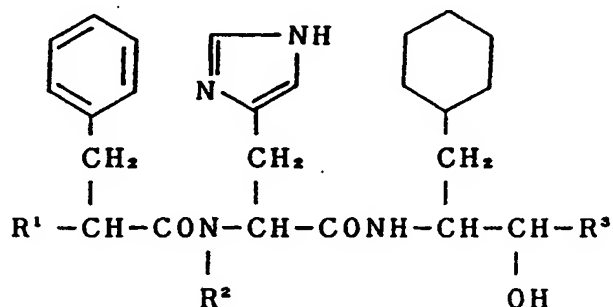
A novel amino acid derivative having a renin inhibitory activity, represented by general formula (A), a salt thereof, and a process for producing the same.



(57) 要約

レニン阻害活性を有する新規なアミノ酸誘導体およびその塩ならびにそれらの製造方法等が示される。このアミノ酸誘導体は下記一般式によって表わされる。

一般式



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GN ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ

MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソヴィエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
US 米国

## 明 細 書

発明の名称

アミノ酸誘導体およびその塩

技術分野

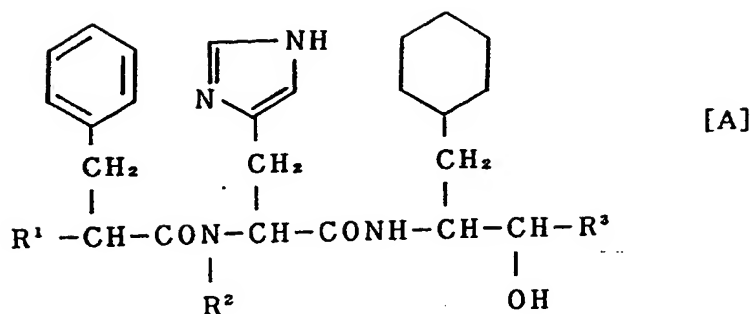
この発明はレニン阻害活性を有する新規なアミノ酸誘導体、特にトリペプチド化合物に関するものであり、より詳細には上記トリペプチド化合物およびその塩、それらの製造法、ならびにそれらを有効成分として含有するヒトまたは動物における高血圧症、心不全、腎疾患（たとえば、腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、腎盂腎炎、ネフローゼ症候群、バーター症候群、レニン分泌性腎腫瘍、腎性浮腫、高尿酸血症、痛風など）、緑内障などの治療および／または予防に有用なレニン阻害剤に関するものである。さらに、目的化合物は痴呆症の治療薬としてもその有用性が期待される。

レニン阻害活性を有するペプチド化合物については、特公昭 62-13360、特開昭 61-33153、同 61-236770、同 62-234052、同 64-19071、特開平 2-243674 等多数の報告が見られる。

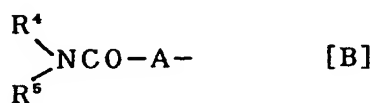
しかしながら尚不十分な点もあり、より優れた薬理作用を有し、或は投与形態の自由度、特に経口投与の可能なレニン阻害活性ペプチド化合物の開発が望まれている。

発明の開示

この発明によって提供されることとなった新規なアミノ酸誘導体とは、一般式



[式中 R<sup>1</sup> は式



(式中 A は -NH- または -O-、R<sup>4</sup> は低級アルキル基、R<sup>5</sup> は (アシル) (低級アルキル) アミノ (低級) アルキル基を意味する)

で示される基、R<sup>2</sup> は低級アルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアミノ基、アリール基、複素環式基およびアシル基よりなる群から選択される基を置換分として有していても良い低級アルキル基、R<sup>3</sup> は低級アルキルおよび低級アルコキシよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアリールオキシまたは低級アルキルおよび低級アルコキシよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いシクロ (低級) アルコキシのいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を意味する (但し R<sup>3</sup> が低級アルキル基の場合は、R<sup>2</sup> は低級アルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアミノ基、アリール基、複素環式基お

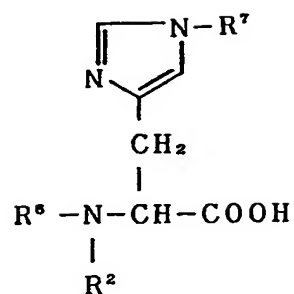
よびアシル基よりなる群から選択される基を置換分として有する低級アルキル基である) ]

で示されるアミノ酸誘導体およびその塩である。

#### 発明の実施をするための最良の形態

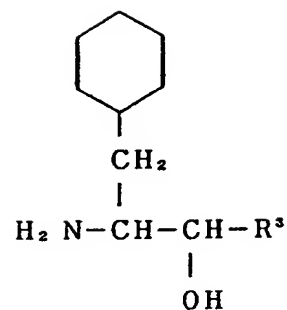
この発明の目的化合物 [A] は以下に示す反応式 (製造法 1 ~ 7) で説明される様な方法によって製造できるが、勿論これは代表的な方法の例示に過ぎず、目的化合物 [A] の製造方法は一切制限されない。

尚これらの反応式中で用いられる各記号の意味を説明すると、 $R^6$  は N-保護基、 $R^7$  は水素原子または N-保護基、 $R^{2a}$  は低級アルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していてもよいアミノ、アリールおよび複素環式基；またはこれらの選択される基もしくはアシル基を置換分として有していてもよい低級アルキル基、 $R^{2b}$  はアシル、アリールおよび複素環式基よりなる群から選ばれる基を置換分として有していてもよい低級アルキル基、 $R^{11}$  は低級アルキレン基、 $R^{12}$  はエステル化またはアミド化されたカルボキシ基、 $R^{13}$  は N-保護基、 $R^{14}$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^{15}$  はアシル基、 $R^{16}$  はエステル化されたカルボキシ基、 $R^{17}$  は分子内に保護基を有するアシル基、 $R^{18}$  はアシル基、X はハロゲン、 $R^1, R^2, R^3$  は前記と同じ意味を示す。

製造法1第1工程

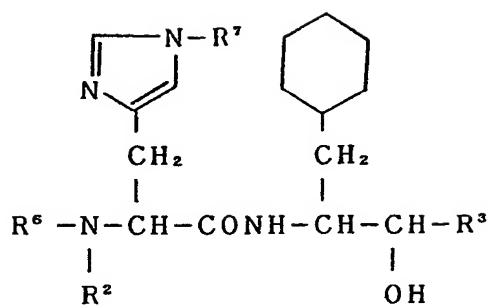
[C]

もしくはカルボキシ基に  
おけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩



[D]

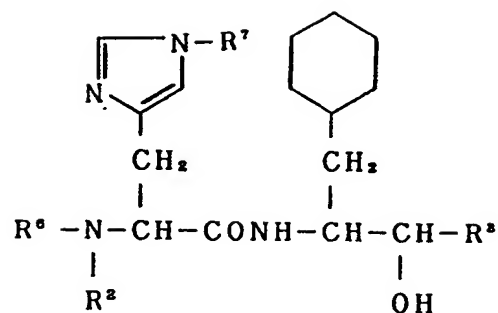
もしくはアミノ基に  
おけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩



[E]

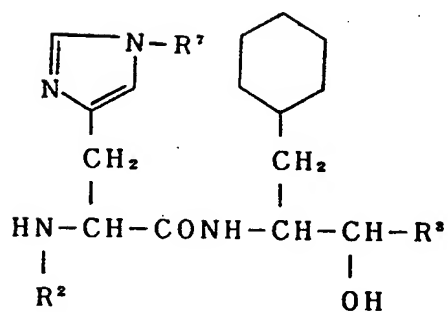
またはその塩

(式中 $\text{R}^6$  はN-保護基、 $\text{R}^7$  は水素原子またはN-保護基を示し、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  は明細書本文中に述べた通りの基を意味する)

第2工程

[E]  
またはその塩

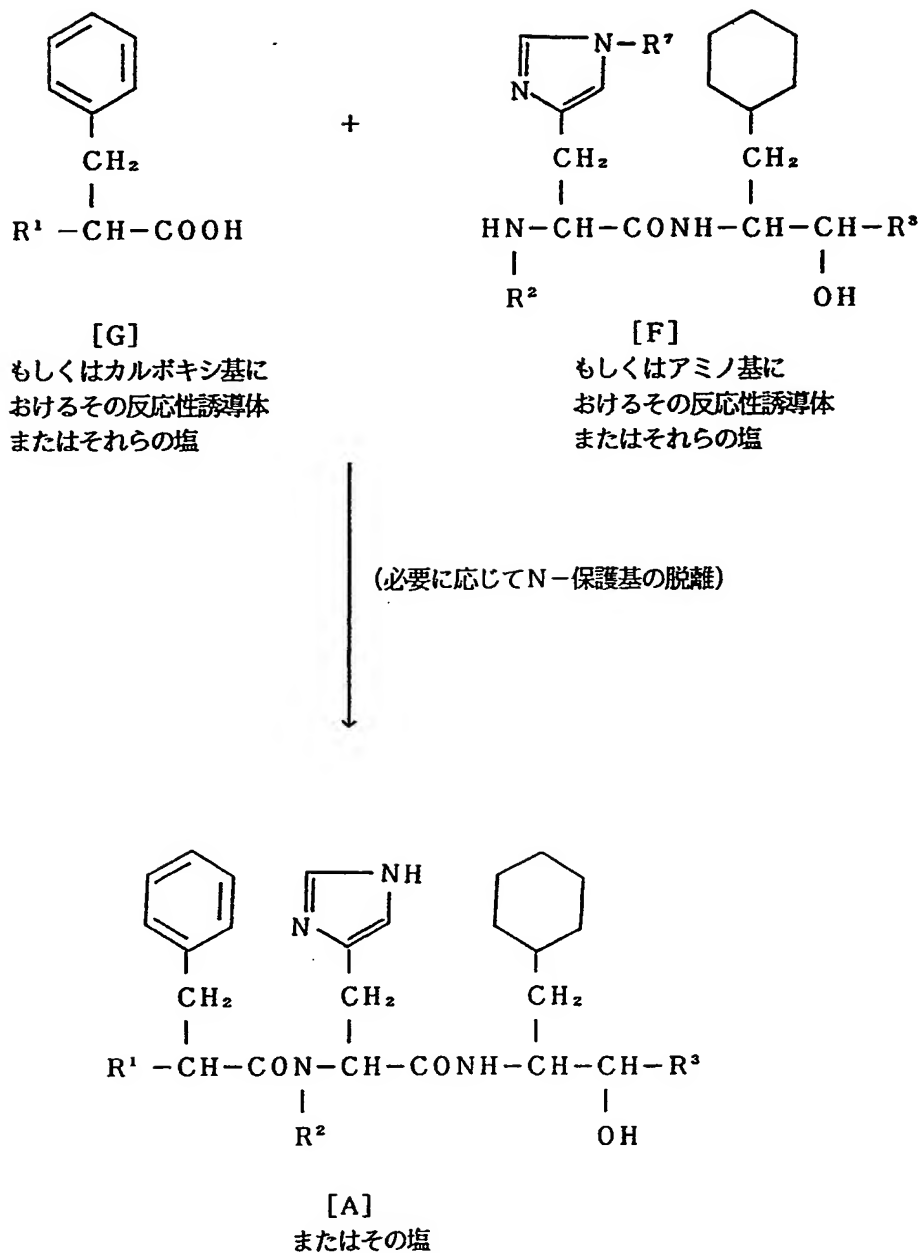
R<sup>6</sup> で示されるN-保護基の脱離



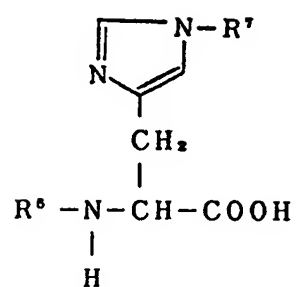
[F]  
またはその塩

(式中R<sup>6</sup> はN-保護基、R<sup>7</sup> は水素原子またはN-保護基を示し、R<sup>2</sup> , R<sup>8</sup> は明細書本文中に述べた通りの基を意味する)

## 第3工程

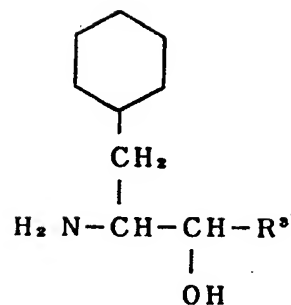


(式中R<sup>7</sup> は水素原子またはN-保護基を示し、R<sup>1</sup> ,  
 R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> は明細書本文中に述べた通りの基を意味する)

製造法2第1工程

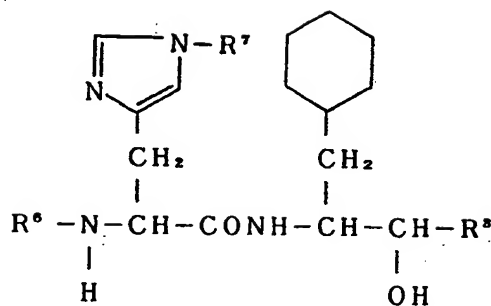
[Ca]

もしくはカルボキシ基に  
おけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩



[D]

もしくはアミノ基に  
おけるその反応性誘導体  
またはそれらの塩

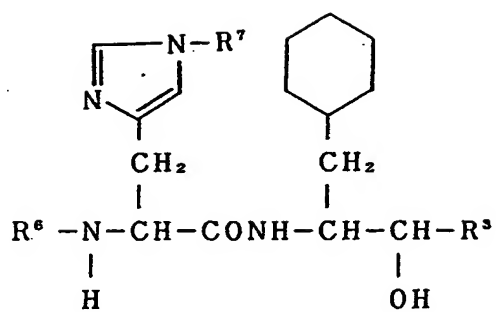


[Ea]

またはその塩

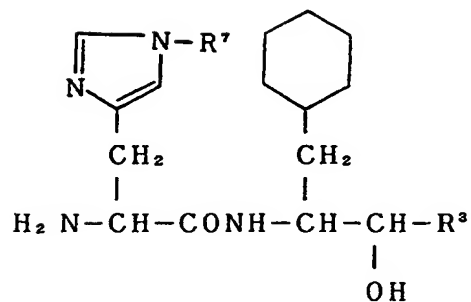
(式中R<sup>6</sup> はN-保護基、R<sup>7</sup> は水素原子またはN-保護基  
を示し、R<sup>8</sup> は明細書本文中に述べた通りの基を意味する)



第2工程

[Ea]  
またはその塩

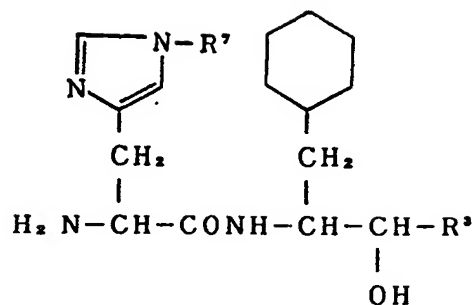
R<sup>6</sup> で示されるN-保護基の脱離



[Fa]  
またはその塩

(式中R<sup>6</sup> はN-保護基、R<sup>7</sup> は水素原子またはN-保護基を示し、R<sup>3</sup> は明細書本文中に述べた通りの基を意味する)

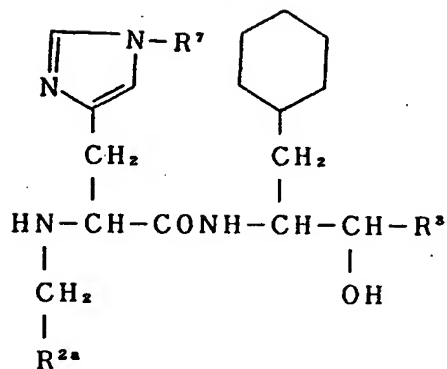
## 第3a工程



[Fa]  
またはその塩

(1)  $R^{2a}-CHO$  [H]

(2) 還元

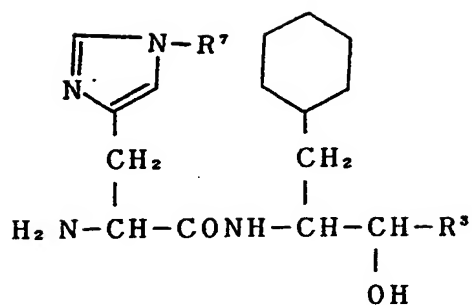


[Fb]

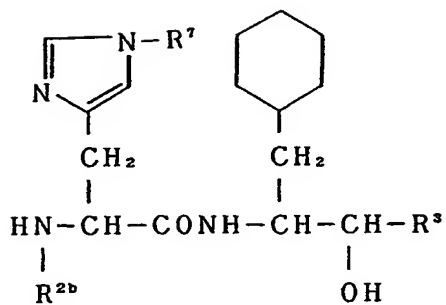
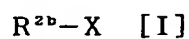
またはその塩

(式中  $R^7$  は水素原子または  $N$ -保護基、 $R^{2a}$  は低級アルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していてもよいアミノ、アリールおよび複素環式基；またはこれらの選択される基もしくはアシル基を置換分として有していてもよい低級アルキル基、 $R^8$  は明細書本文中に記載された基をそれぞれ意味する)

## 第3b工程



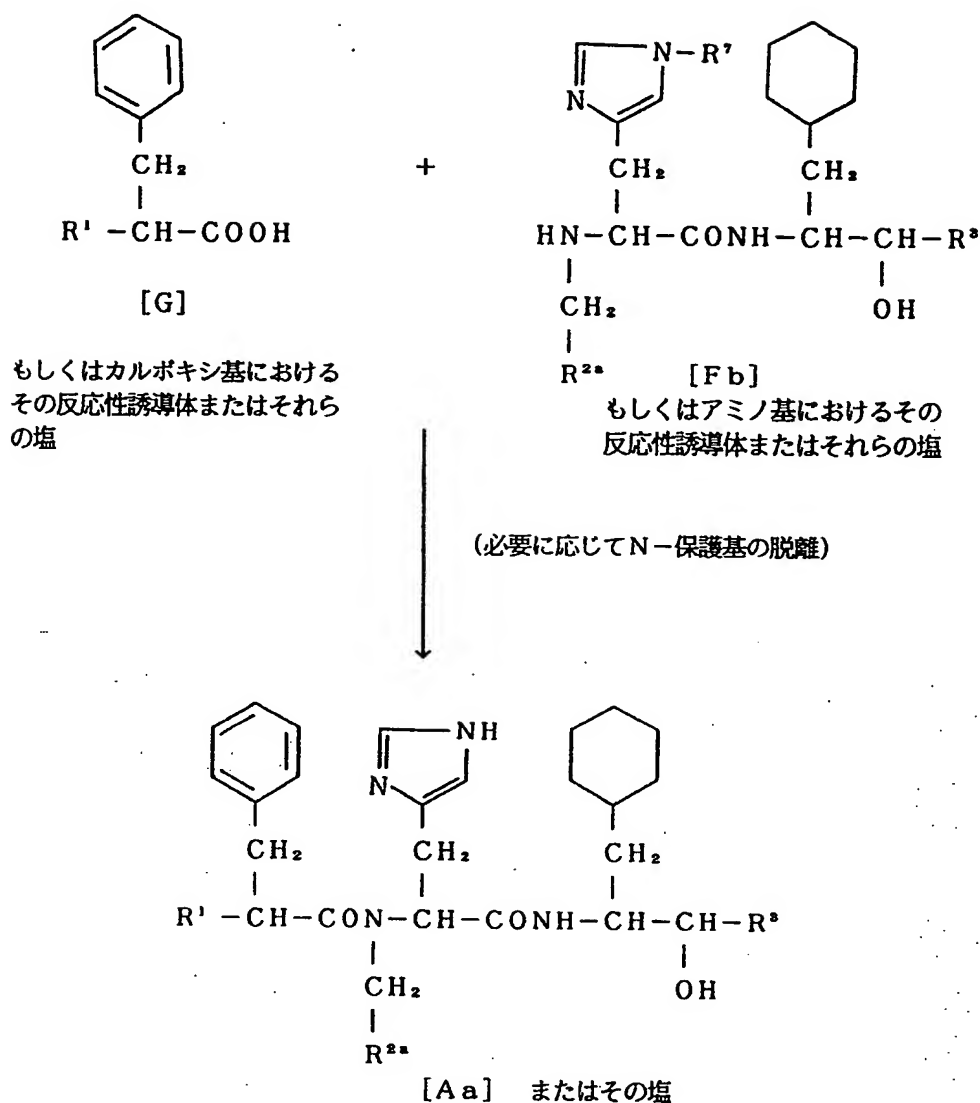
[Fa]  
またはその塩



[Fc]  
またはその塩

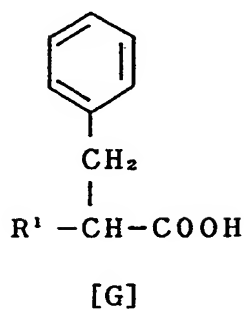
(式中 $\text{R}^7$  は水素原子またはN-保護基、 $\text{R}^{2b}$ はアシル、アリー  
ル及び複素環式基よりなる群から選択される基を置換分として有  
していてもよい低級アルキル基、 $\text{X}$ はハロゲン、 $\text{R}^3$  は明細書本  
文中に記載された基をそれぞれ意味する)

## 第4a工程

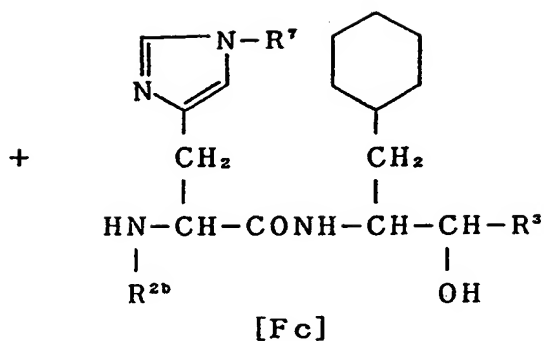


(式中、 $R^7$  は水素原子またはN-保護基を意味し、 $R^{2a}$ は低級アルキル及びアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していてもよいアミノ、アリール及び複素環式基；またはこれらの選択される基もしくはアシル基を置換分として有していてもよい低級アルキル基、 $R^1$ 、 $R^3$  は明細書本文中に記載された基をそれぞれ意味する)

## 第4b工程

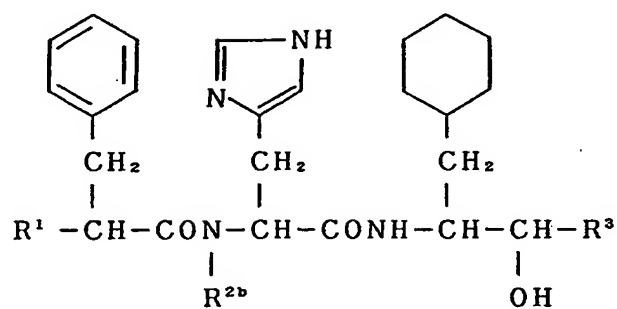


もしくはカルボキシ基における  
その反応性誘導体またはそれら  
の塩

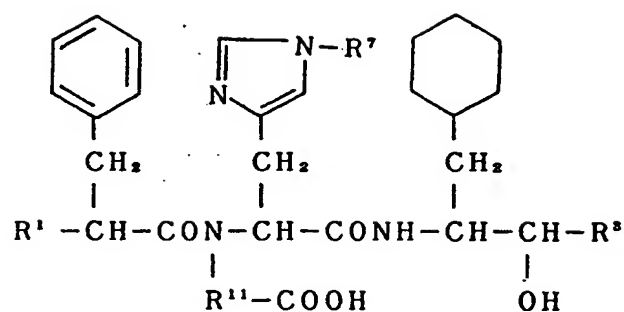


もしくはアミノ基におけるその  
反応性誘導体またはそれらの塩

(必要に応じてN-保護基の脱離)



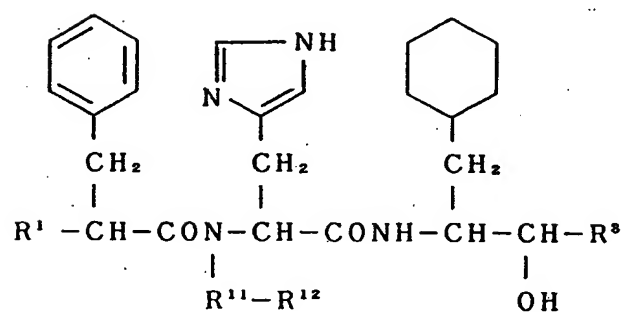
(式中、R<sup>7</sup> は水素原子またはN-保護基を意味し、R<sup>2b</sup>はアシル、アリール及び複素環式基よりなる群から選択される基を置換分として有していてもよい低級アルキル基、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> は明細書本文中に記載された基をそれぞれ意味する)

製造法3

[Ac]

もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩

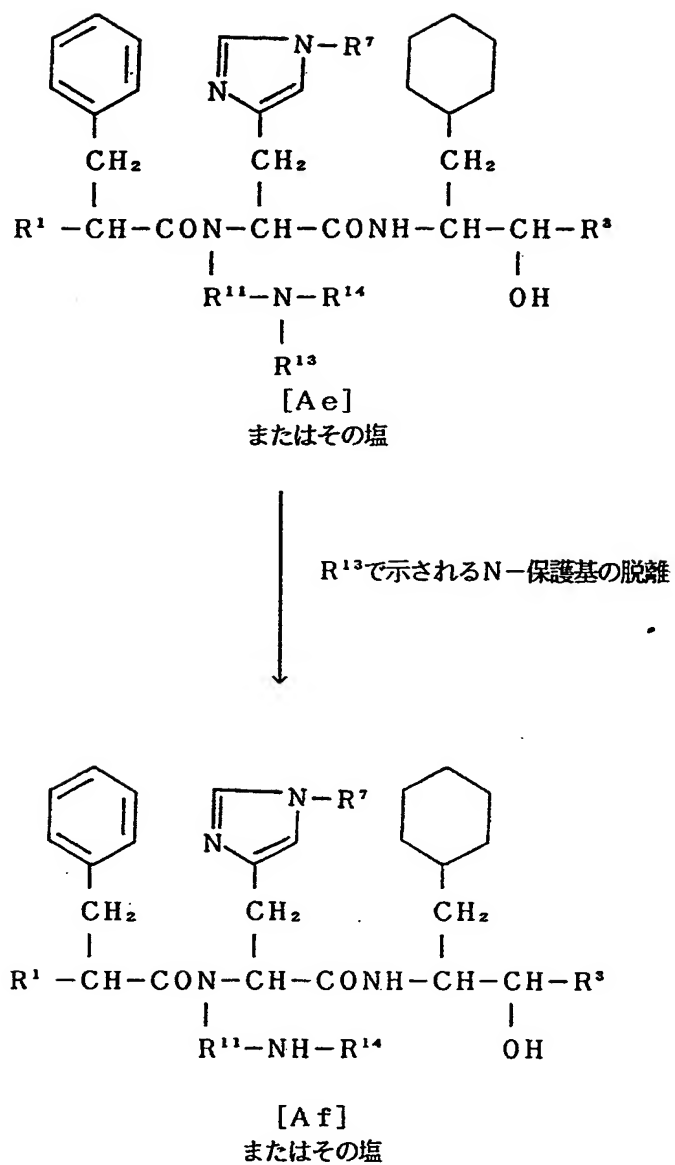
(1) エステル化反応またはアミド化反応

(2) 必要に応じてR<sup>7</sup> におけるN-保護基の脱離

[Ad]

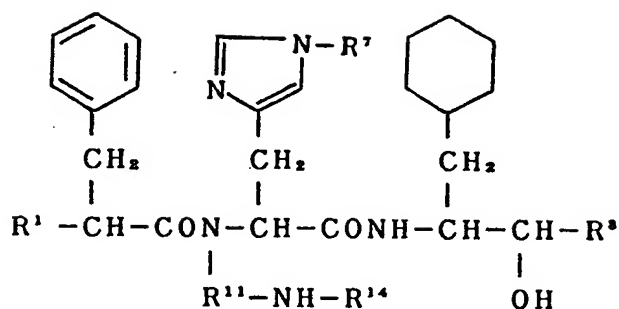
またはその塩

(式中R<sup>7</sup> は水素原子またはN-保護基、R<sup>11</sup>は低級アルキレン基、R<sup>12</sup>はエステル化またはアミド化されたカルボキシ基、R<sup>1</sup> , R<sup>3</sup> は明細書中に記載されたとおりの基を意味する)

製造法4

(式中R<sup>7</sup> は水素原子またはN-保護基、R<sup>11</sup>は低級アルキレン基、R<sup>13</sup>はN-保護基、R<sup>14</sup>は水素原子または低級アルキル基、R<sup>1</sup> , R<sup>3</sup> は明細書中に記載されたとおりの基を意味する)

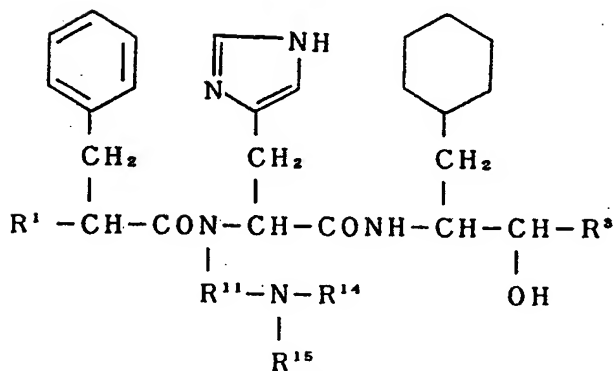
## 製造法5



[Af]  
またはその塩

(1) アシル化反応

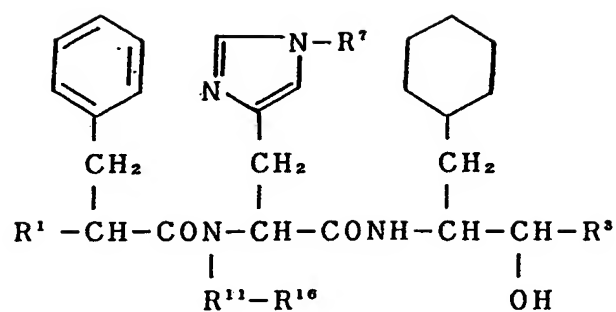
(2) 必要に応じてR<sup>7</sup>で示されるN-保護  
基脱離



[Ag]  
またはその塩

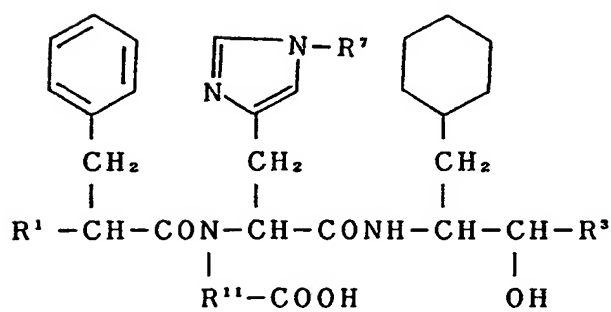
(式中R<sup>7</sup>は水素原子またはN-保護基、R<sup>11</sup>は低級アルキレン基、R<sup>14</sup>は水素原子または低級アルキル基、R<sup>15</sup>はアシル基、R<sup>8</sup>は明細書中に記載されたとおりの基を意味する)



製造法6

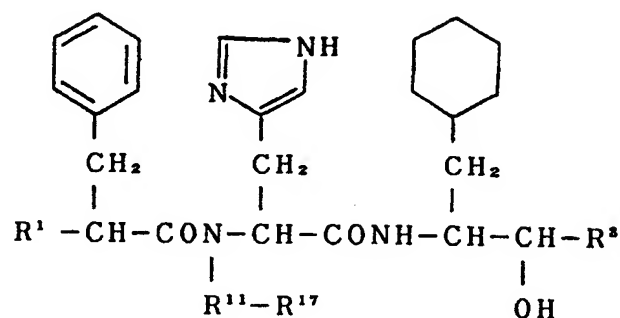
[Ah]  
またはその塩

脱エステル化反応



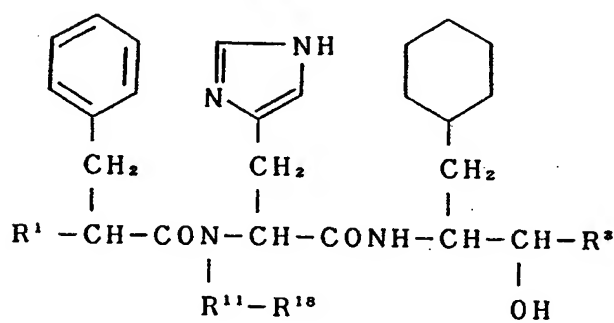
[Ac]  
またはその塩

(式中R<sup>7</sup>は水素原子またはN-保護基、R<sup>11</sup>は低級アルキレン基、R<sup>16</sup>はエステル化されたカルボキシ基、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>は明細書中に記載されたとおりの基を意味する)

製造法7

[Ai]  
またはその塩

保護基の脱離



[Aj]  
またはその塩

(式中R<sup>11</sup>は低級アルキレン基、R<sup>17</sup>は分子内に保護基を有するアシル基、R<sup>18</sup>はアシル基、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>は明細書中に記載されたとおりの基を意味する)

この明細書において使用される種々の記号の意味および定義について、この発明の範囲内に包含される好適な例を挙げて説明すれば下記の通りである。

「低級」とは特に指示がない限り炭素原子数が 1 ～ 7 個で構成される基を意味する。

好適な「低級アルキル」、またはアシル（低級アルキル）アミノ（低級）アルキルにおける好適な「低級アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、2-メチルヘキシル、ヘプチル等のような直鎖または分岐鎖アルキル基が挙げられる。

好適な「アシル」、またはアシル（低級アルキル）アミノ（低級）アルキルにおける好適な「アシル」部分としては、  
式



および  $\text{R}^{10} - \text{CO} -$

[式中  $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノ（低級）アルキル基を意味するか；または  $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が隣接窒素原子と一緒にあって、更に他の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を介し若しくは介さずに、低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい複素環式基を形成する、 $\text{R}^{10}$  はヒドロキシ基、低級アルコキシ基またはア

ル（低級）アルコキシ基を意味する]

R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が隣接する窒素原子、更には必要により他の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を含むことによって形成される好適な「複素環式基」としては、モルホリノ、チオモルホリノ、その1-オキシドまたは1, 1-ジオキシド、ピロリジン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、ピロリン-1-イル、チアゾリジン-3-イル、その1-オキシドまたは1, 1-ジオキシド、オキサゾリジン-3-イル、ペルヒドロピリダジン-1-イル、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、ヘキサメチレンイミノ、1, 4-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナン-4-イル等が挙げられる。

前記アシル基のより好ましい例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、4-メチルバレリル等の低級アルカノイル基、例えばメチルアミノアセチル、メチルアミノプロピオニル、ジメチルアミノブチリル等のモノまたはジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルカノイル基、例えばメトキシアセチル、メトキシプロピオニル、エトキシプロピオニル等の低級アルコキシ（低級）アルカノイル基、例えばベンゾイル、トルオイル等のアロイル基、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシ

ルカルボニル等のシクロ（低級）アルキルカルボニル基、例えばグリシル、ベンゾイルグリシル、第三級ブトキシカルボニルグリシル、第三級ブトキシカルボニルロイシル、アセチルロイシル、第三級ブトキシカルボニルヒスチジル等のアミノ基が保護されていてもよいアミノ酸残基、カルバモイル基、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、第三級ブチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル、メチルイソプロピルカルバモイル、メチルイソブチルカルバモイル等のモノまたはジ（低級）アルキルカルバモイル基、2-アミノエチルカルバモイル、2-（第三級ブトキシカルボニルアミノ）エチルカルバモイル等の置換された低級アルキルカルバモイル基、例えばピコリルカルバモイル、ピリジルエチルカルバモイル、チアゾリルメチルカルバモイル、モルホリノメチルカルバモイル、モルホリノエチルカルバモイル等の複素環（低級）アルキルカルバモイル基、例えばN-ピコリル-N-メチルカルバモイル、N-ピリジルエチル-N-メチルカルバモイル、N-モルホリノメチル-N-エチルカルバモイル、N-モルホリノエチル-N-メチルカルバモイル等のN-複素環（低級）アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、例えばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ベンズヒドリルカルバモイル等のアル（低級）アルキルカルバモイル基、例えばN-ベンジル-N-メチルカルバモイル、

N-フェネチル-N-メチルカルバモイル、N-フェネチル-N-エチルカルバモイル等のN-アル（低級）アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、例えばN-フェニル-N-メチルカルバモイル等のN-アリール-N-低級アルキルカルバモイル基、例えばメトキシカルボニルメチルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイル、エトキシカルボニルエチルカルバモイル等の低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基、例えばメトキシメチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイル、エトキシプロピルカルバモイル等の低級アルコキシ（低級）アルキルカルバモイル基、例えばベンゾイルカルバモイル、トルオイルカルバモイル等のアロイルカルバモイル基、例えばピリジルカルバモイル、モルホリニルカルバモイル、チアゾリルカルバモイル等の複素環カルバモイル基、例えばN-ピリジル-N-メチルカルバモイル、N-チアゾリル-N-メチルカルバモイル等のN-複素環-N-低級アルキルカルバモイル基、複素環カルボニル基、より好ましくは例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、4-第三級ブトキシカルボニルピペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-ピリジルカルボニル等の、低級アルキル基で置換されていてもよいN-含有複素環-N-イルカルボニル基、カルボキシ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソ

ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばヨードエトキシカルボニル、ジクロロエトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル等のモノー（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルコキシカルボニル基、例えばヒドロキシメトキシカルボニル、ヒドロキシエトキシカルボニル、ヒドロキシプロポキシカルボニル、ヒドロキシブトキシカルボニル等のヒドロキシ（低級）アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニル等のアル（低級）アルコキシカルボニル基、例えばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等の低級アルケニルオキシカルボニル基、例えばアセチルメトキシカルボニル、プロピオニルメトキシカルボニル、アセチルエトキシカルボニル等の低級アルカノイル（低級）アルコキシカルボニル基、例えばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、第三級ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等の低級アルキルスルホニル基、例えばフェニルスルホニル、トシル等のアリールスルホニル基等が挙げられる。

好適な「アリール基」；および「アリールオキシ基」における好適な「アリール」部分としては、フェニル、ナフチル、

フルオレニル等の基が挙げられ、それらの中で好ましいものはフェニル基およびフルオレニル基である。

好適な「複素環式基」としては、例えばイミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジヒドロトリアジニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキサリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾピリジル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等があげられる。

好適な「シクロ（低級）アルキル基」としてはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の基が挙げられる。

好適な「低級アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のような直鎖または分岐鎖アルコキシ基が挙げられ、それらの中でさらに好ましいものとしては $C_1 - C_4$ アルコキシ基が挙げられる。

好適な「シクロ（低級）アルコキシ基」としては、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ等が挙げられる。

好適な「N-保護基」としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロアセチル等の置換または非置換低級アルカノイル基、フタロイル基、例えば第三級ブトキシカルボニル、第三級アミルオキシカルボニル等の低級ア



ルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、  
p-ニトロベンジルオキシカルボニル等の置換または非置換  
アラルコキシカルボニル基、例えばベンゼンスルホニル、ト  
シル等の置換されたまたは非置換アレーンスルホニル基、ニ  
トロフェニルスルフェニル基、例えばトリチル、ベンジル等  
のアラルキル基等が挙げられる。

好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレ  
ン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメ  
チレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては前記し  
た様なアシル基を有するカルボン酸エステル類、例えばメチ  
ルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロ  
ピルエステル、第三級ブチルエステル、n-ブチルエステル  
等の低級アルキルエステル基、ベンジルエステル、フェネチ  
ルエステル等のアル（低級）アルキルエステル基等を挙げる  
ことができる。

アシル基中に存在する好適な保護基としては、前記した様  
なN-保護基を再度挙げることができる。

ハロゲンとしては、弗素、塩素、臭素、沃素が示される。

目的化合物〔A〕の好適な医薬として許容される塩類は常  
用の無毒性塩類であり、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオ  
ロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、  
ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸付  
加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無  
機酸付加塩、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の

アミノ酸との塩等が挙げられる。

目的化合物〔A〕の製造法を以下詳細に説明する。

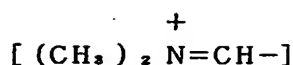
### 製造法 1

#### 第 1 工程

化合物〔E〕またはその塩は、化合物〔C〕もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を、化合物〔D〕もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることにより製造することができる。

化合物〔E〕の好適な塩類は、化合物〔A〕について例示したものを参照すればよい。

化合物〔C〕のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。それらの反応性誘導体の好適な例としては酸塩化物；酸アジド；例えばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸等の置換された燐酸、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペントタン酸、イソペントタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾール等との活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル



エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシー-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は使用すべき化合物[C]の種類によってそれらの中から任意に選択することができる。

化合物[C]およびその反応性誘導体の好適な塩類としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のような塩基塩、および化合物[A]について例示したような酸付加塩が挙げられる。

化合物 [D] のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物 [D] とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフの塩基型イミノ基またはそのエナミン型互変異生体；化合物 [D] とビス（トリメチルシリル）アセトアミド、モノ（トリメチルシリル）アセトアミド、ビス（トリメチルシリル）尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物 [D] と三塩化燐、ホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。

化合物 [D] およびその反応性誘導体の好適な塩類は、化合物 [A] について例示したような塩類を参照すればよい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

この反応において化合物 [C] を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド；N, N'-ジイソプロピルカルボジイ

ミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)；三塩化リン；ジフェニルアジ化ホスホリル；塩化チオニル；塩化オキサリル；例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬等のような慣用の縮合剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

反応はまた、アルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

## 第2工程

化合物 [F] またはその塩は、化合物 [E] またはその塩を  $R^6$  で示される N-保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物 [F] の好適な塩類については化合物 [A] について例示したものを参照すればよい。

この反応は加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

加水分解は塩基またはルイス酸を含めた酸の存在下に行うのが好ましい。

好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、それらの金属の水酸化物もしくは炭酸塩もしくは炭酸水素塩、ヒドラジン、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素等の無機酸および例えばピリジン塩酸塩等の酸付加塩化合物が挙げられる。

例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸を使用する脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽

イオン捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロメタン、テトラヒドロフランのような溶媒、またはそれらの混合物中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

脱離反応に適用され得る還元法としては、化学的還元および接触還元が挙げられる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合わせ、あるいは水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムナトリウム等の水素化金属等である。

接触還元を使用される好適な触媒は、例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニ

ッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用される上記酸が液体である場合には、それらを溶媒として使用することもできる。さらにまた、触媒還元を使用される好適な溶媒としては、上記溶媒およびジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のようなその他の慣用の溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。

この還元の反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

### 第3工程

目的化合物 [A] またはその塩は、化合物 [F] もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を、化合物 [G] もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩と反応させ、必要に応じてN-保護基を脱離することにより製造することができる。

化合物 [G] の好適な塩類については、化合物 [C] について例示したような塩基との塩を参照すればよい。

この反応は第1工程と実質的に同様にして行うことができるので、この反応の反応方式および例えば反応性誘導体、縮合剤、溶媒、反応温度等の反応条件については第1工程の説



明を参照すればよい。

化合物 [F] の R' が N-保護基である場合には、化合物 [F] と化合物 [G] との反応生成物をさらに N-保護基の脱離反応に付すことにより目的化合物 [A] を製造することができる。

この脱離反応はこの製造法の第 2 工程と実質的に同様にして行うことができるので、この反応の反応方式および例えば塩基、酸、還元剤、触媒、溶媒、反応温度等の反応条件についてはこの製造法の第 2 工程の説明を参照すればよい。

## 製造法 2

### 第 1 工程

化合物 [E a] またはその塩は、化合物 [C a] もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を、化合物 [D] もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることにより製造することができる。

前記反応性誘導体および塩の種類、並びに反応条件は製造法 1 の第 1 工程で述べたところに従う。

### 第 2 工程

化合物 [F a] またはその塩は、化合物 [E a] またはその塩を R<sup>6</sup> で示される N-保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

前記塩の種類および反応条件は製造法 1 の第 2 工程で述べたところに従う。

### 第 3 a 工程

化合物 [F b] またはその塩は、化合物 [F a] またはその塩に化合物 [H] を反応させ、次いでこれを還元することによって製造することができる。

化合物 [F b] の塩については化合物 [A] について例示したものを参照すればよい。

化合物 [F a] またはその塩に化合物 [H] を反応させると、末端アミノ基とアルデヒド基の反応によっていわゆるシッフ塩基を形成するが、反応系に還元剤を存在させておけばこれによって直ちに還元反応が進行して化合物 [F b] が生成する。シッフ塩基をいったん分離し、しかる後これを還元反応に付して化合物 [F b] を得る方法であっても良い。

この還元反応としては、製造法 1 の第 2 工程で述べた化学的還元および接触還元が挙げられるので、還元剤および触媒については、それらの説明を参照すればよい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロメタン、テトラヒドロフランの様な溶媒、またはそれらの混合物中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他いかなる溶媒中でも反応を行なうことができる。反応温度は特に限定されず通常は室温乃至加温下に行なわれる。

### 第 3 b 工程

化合物 [F c] またはその塩は、化合物 [F a] またはその塩に化合物 [I] を反応させることによって製造することができる。

化合物 [F c] の塩については、化合物 [A] について例

示したものを参照すればよい。

この反応は脱ハロゲン化水素によって進行するものであり、塩基の存在下に行なうのが好ましい。塩基の例としてはアンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウムや炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、炭酸カルシウムや炭酸バリウム等の炭酸アルカリ土類金属、炭酸水素ナトリウムや炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属等の無機塩基、トリメチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が例示される。

反応は通常メタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルスルホキシドのような溶媒、またはそれらの混合物中に行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他いかなる溶媒中でも反応を行なうことができる。液状の塩基は溶媒として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、通常室温乃至加温下に行なわれる。

#### 第4 a 工程

化合物 [A a] またはその塩は、化合物 [F b] もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩に化合物 [G] もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を反応させ、R' が N-保護基であるときは更に N-保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

従って反応性誘導体や塩の種類、並びに反応条件等については製造法 1 の第 1 工程および第 2 工程の説明を参照すれば

よい。

#### 第 4 b 工程

化合物 [A b] またはその塩は、化合物 [F c] もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩に化合物 [G] もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはそれらの塩を反応させ、 $R'$  が N-保護基であるときは更に N-保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

従って反応性誘導体や塩の種類、並びに反応条件等については製造法 1 の第 1 工程および第 2 工程の説明を参照すればよい。

#### 製造法 3

化合物 [A d] またはその塩は、化合物 [A c] もしくはカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩をエステル化反応またはアミド化反応に付し、 $R'$  が N-保護基であるときは更に N-保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

前記塩および反応性誘導体については、製造法 1 において述べたようなものを参照すればよい。

エステル化反応およびアミド化反応は縮合剤の存在下に行なうこともでき、縮合剤としては公知の縮合剤を用いることができるが、もっとも好ましいものとしてはカルボジイミド類（酸付加塩を含む）、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドや 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。尚酸付加塩を使用するときは、

有機塩基類、例えばトリメチルアミン、ピリジン、キノリン類等を併用することもある。

反応は通常、塩化メチレン、テトラヒドロフランのような溶媒またはそれらの混合物中で行なわれるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他いかなる溶媒中でも反応を行なうことができる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下乃至加熱下に行なわれる。

#### 製造法 4

化合物 [A f] またはその塩は、化合物 [A e] またはその塩を  $R^{13}$  で示される N-保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

前記塩の種類および反応条件等については製造法 1 の第 2 工程の説明を参照すればよい。

#### 製造法 5

化合物 [A g] またはその塩は、化合物 [A f] またはその塩をアシル化し、 $R^7$  で示される基が N-保護基である場合は次いで N-保護基の脱離反応を行うことによって製造することができる。アシル化反応に利用されるのは有機カルボン酸またはそのカルボキシ基における反応性誘導体であって、該有機カルボン基は鎖式または環式脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸、複素環式カルボン酸等の如何を問わない。またカルボキシ基における反応性誘導体としては、製造法 1 の第 1 工程で述べたところを参照すれば良い。また前記塩の種類および反応条件についても製造法 1 の第 1 工程の説明を参照すれば良い。

### 製造法 6

化合物 [A c] またはその塩は、化合物 [A h] またはその塩を脱エステル化反応に付すことによって製造することができる。

この脱エステル化反応は、加水分解または還元等のような常法に従って行われる。

前記塩の種類は化合物 [A] の塩として説明したものが挙げられ、また反応条件等については製造法 1 の第 2 工程で述べた加水分解および還元の説明を参照すればよい。

### 製造法 7

化合物 [A j] またはその塩は、化合物 [A i] またはその塩を保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

前記塩としては化合物 [A] の塩として説明したものを参照すればよい。

この反応において脱離される保護基としては一般に N-保護基が挙げられる。従って反応条件については、製造法 1 の第 2 工程で説明したものを参照すればよい。

化合物 [A] およびその他の化合物には、不斉炭素原子に基づく立体異性体 1 個以上が含まれ、そのような異性体およびそれらの混合物はすべてこの発明の範囲に包含される。

この発明の化合物 [A] および医薬として許容されるその塩類を治療目的で用いるときは、有機または無機固体状または液状賦形剤と混合して前記化合物の 1 種を有効成分として含有する、経口投与、非経口投与または外用（局所）投与に

適した医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤としてはカプセル、錠剤、糖衣錠、坐剤、顆粒、溶液、ローション剤、懸濁液、エマルジョン、軟膏剤、ゲル等が挙げられる。これらの製剤中には所望に応じて助剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝液およびその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

上記の様に提供される医薬製剤は、ヒトまたは動物における高血圧症、心不全、腎疾患（たとえば、腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、腎盂腎炎、ネフローゼ症候群、パーター症候群、レニン分泌性腎腫瘍、腎性浮腫、高尿酸血症、痛風など）、緑内障などの治療および／または予防に有用であり、さらに痴呆症の治療薬としてもその有用性が期待される。

化合物 [A] の投与量は患者の年齢および状態によって変化するが、1 回当たり平均約 0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg の投与で前記疾患の治療に有効性を示す。一般的には 1 日当たり 0.1mg / 個体 ~ 約 1000mg / 個体との間の量を投与すればよい。

### 発明の効果

目的化合物 [A] の有用性を示すために、化合物 [A] の中から選んだ代表的化合物の薬理試験を以下に示す。

### 試験化合物

(1) 2 (S) - { 2 (S) - { N - メチル - N - [ 2 - ( N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ ) エチル ] アミノカルボニルオキシ } - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>α</sup> - 3

ー（エトキシカルボニル）プロピル－L－ヒスチジル} アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－6－メチルヘプタン（但し、N<sup>α</sup>はアミノ酸のα位の窒素を意味する。以下同じ。）

(2) 2（S）－{N－[N－メチル－N－[2－（N－メチル－N－モルホリノカルボニルアミノ）エチル]アミノカルボニル]－L－フェニルアラニル－N<sup>α</sup>－メチル－L－ヒスチジル} アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－7－（4－メトキシフェニルオキシ）ヘプタン

(3) 2（S）－{N－[N－メチル－N－[2－（N－メチル－N－モルホリノカルボニルアミノ）エチル]アミノカルボニル]－L－フェニルアラニル－N<sup>α</sup>－メチル－L－ヒスチジル} アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－7－シクロヘキシルオキシヘプタン

### 試験法

ヒト血漿を薬物前処理しない男性ボランティアから採取し、プールとして使用した。エチレンジアミン四酢酸（EDTA）ジナトリウム塩を抗凝血剤として使用した。血漿中内因レニンおよびアンジオテンシノゲンをpH6.0 でインキュベート（37℃）後、血漿レニン作用をアンジオテンシンI生成率として測定した。インキュベート混合物は血漿250μl、フッ化（フェニルメチル）スルホニル5μl、緩衝液（ナトリウム－燐酸カリウム緩衝液、pH6.0）30μl および50%エチルアルコール－水担体中適宜濃度の試験化合物15μlを含むものであった。90分間インキュベートし、生成したアンジオテンシン



Iを市販キット、レニン・リアビーズ (RENIN・RIABEAD) [商標：ダイナボット株式会社製] を用いて行なうラジオイミノアッセイ法により測定した。試料を二組一揃いとしてインキュベートし、各チューブを二組一揃いとしてラジオイミノアッセイ法で測定した。血漿レニン活性抑制百分率を、試験化合物存在下および不存在下に生成したアンジオテンシン I の量を比較することにより計算した。血漿レニン作用を 50 % 抑制した試験化合物濃度 (I C<sub>50</sub>) をプロビット (Probit) 法により決定した。

表 1

試験結果	I C <sub>50</sub> (M)
(1)	$2.6 \times 10^{-9}$
(2)	$3.6 \times 10^{-9}$
(3)	$3.9 \times 10^{-9}$

上記の試験結果から明らかな様に、目的化合物 [A] およびその塩類は、レニンに対する強い阻害作用を有し、降圧剤、心不全用剤、腎疾患治療剤または緑内障治療剤として有用である。

#### 実施例

以下実施例に従って目的化合物 [A] の好ましい製造例を説明するが、これらの化合物の製造法は下記実施例に限定されるものではない。

下記実施例では T L C 板としてキーゼルゲル (Kieselgel)

60F254（商標：メルク社製）（厚さ：0.25mm）を使用した。

またTLCに用いた溶媒系は夫々下記の通りである。

溶媒系1 クロロホルム：メタノール＝9：1

（V/V、以下同じ）

溶媒系2 クロロホルム：メタノール＝10：1

溶媒系3 酢酸エチル

溶媒系4 クロロホルム：酢酸エチル＝1：1

溶媒系5 クロロホルム：酢酸エチル＝2：1

溶媒系6 クロロホルム：酢酸エチル＝5：1

溶媒系7 n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：4

溶媒系8 n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1

溶媒系9 n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1

溶媒系10 n-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1

溶媒系11 クロロホルム：メタノール：酢酸＝  
8：1：1

溶媒系12 クロロホルム：メタノール：酢酸＝  
10：1：1

溶媒系13 クロロホルム：メタノール：酢酸＝  
8：2：1

溶媒系14 クロロホルム：メタノール：酢酸＝  
16：1：1

溶媒系15 ベンゼン：酢酸エチル：酢酸＝  
20：20：1

#### 製造例1

2(S) - (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-

シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (519 mg) とベンズアルデヒド (128 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム (75.6 mg) のメタノール (5 ml) 溶液を室温で滴下する。反応液を同温で2時間攪拌した後、溶媒を留去する。残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2 (S)- (N<sup>o</sup>-ベンジル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (606 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.78 (溶媒系1)

### 製造例 2

製造例1と同様にして2 (S)- (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (519 mg) と2-ピリジンカルバルデヒド (144  $\mu$ l) から2 (S)- [N<sup>o</sup>- (2-ピリジル) メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (381 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.59 (溶媒系2)

### 製造例 3

製造例1と同様にして2 (S)- (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-

シ-6-メチルヘプタン (519 mg) と 3-ピリジンカルバルデヒド (190  $\mu$ l) から 2 (S) - [N<sup>o</sup> - (3-ピリジル) メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (391 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.66 (溶媒系 2)

#### 製造例 4

製造例 1 と同様にして 2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (259 mg) と N-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアルデヒド (145 mg) から 2 (S) - [N<sup>o</sup> - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (64 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.36 (溶媒系 3)

#### 製造例 5

製造例 1 と同様にして 2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (519 mg) と N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアルデヒド (266 mg) から 2 (S) - [N<sup>o</sup> - 2 - (N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (349 mg) を油状物として得る。

TLC : Rf 値 0.23 (溶媒系3)

#### 製造例 6

製造例1と同様にして2(S)-(N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル)アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(519mg)とフェニルアセトアルデヒド(144mg)から2(S)-(N<sup>a</sup>-フェネチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル)アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(273mg)を油状物として得る。

TLC : Rf 値 0.54 (溶媒系3)

#### 製造例 7

製造例1と同様にして2(S)-(N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル)アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(259mg)と(3-ピリジル)アセトアルデヒド(73mg)から2(S)-{N<sup>a</sup>-[2-(3-ピリジル)エチル]-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(153mg)を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.41 (溶媒系2)

#### 製造例 8

製造例1と同様にして2(S)-(N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル)アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(519mg)と2-ピロールカルバルデヒド(143mg)から2(S)-[N<sup>a</sup>-(2-ピロリル)メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル]アミノ-1-

シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (353 mg) を無定形粉末として得る。

TLC: Rf 値 0.59 (溶媒系7)

#### 製造例9

製造例1と同様にして2 (S)- (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (1.30 g) と3- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオンアルデヒド (994 mg) から2 (S)- {N<sup>a</sup>- [3- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピル] -N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (402 mg) を無定形粉末として得る。

TLC: Rf 値 0.38 (溶媒系3)

#### 製造例10

製造例1と同様にして2 (S)- (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (363 mg) と2 (S)- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオンアルデヒド (240 mg) から2 (S)- {N<sup>a</sup>- [2 (S)-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル] -N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (200 mg) を無定形粉末として得る。

TLC: Rf 値 0.58 (溶媒系3)

#### 製造例11

製造例 1 と同様にして 2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (259 mg) と [N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-N-メチル] アミノアセトアルデヒド (148 mg) から 2 (S) - {N<sup>a</sup>-2-[N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-N-メチル] エチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (287 mg) を無定形粉末として得る。

TLC: Rf 値 0.45 (溶媒系 3)

#### 製造例 1 2

製造例 1 と同様にして 2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (2.59 g) と 3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピオンアルデヒド (1.34 g) から 2 (S) - {N<sup>a</sup>-[3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピル]-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (1.57 g) を無定形粉末として得る。

TLC: Rf 値 0.42 (溶媒系 4)

#### 製造例 1 3

0℃に冷却した N<sup>a</sup>-t-ブトキシカルボニル-N<sup>a</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジン (484 mg) と 2 (S) -アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン (300 mg) の乾燥塩化メチレン

(20 ml) 溶液に、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (226 mg) を加え、5℃で一夜攪拌する。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル (40 ml) に溶解し、5%塩酸、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮した後残渣を1%メタノール含有クロロホルムを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2(S)-(N<sup>o</sup>-t-ブトキシカルボニル-N<sup>o</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン (610 mg) を無定形粉末として得る。

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.59 (溶媒系15)

#### 製造例 14

製造例13と同様にしてN<sup>o</sup>-t-ブトキシカルボニル-N<sup>o</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジン (308 mg) と2(S)-アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-(4-メトキシフェニルオキシ)ヘプタン (200 mg) から、2(S)-(N<sup>o</sup>-t-ブトキシカルボニル-N<sup>o</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-(4-メトキシフェニルオキシ)ヘプタン (360 mg) を無定形粉末として得る。

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.82 (溶媒系3)

#### 製造例 15

製造例13と同様にしてN<sup>o</sup>-t-ブトキシカルボニル-N<sup>o</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジン (571 mg) と2



(S) - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - シクロヘキシルヘプタン (300mg) から 2 (S) - (N<sup>α</sup> - t - ブトキシカルボニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル) アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - シクロヘキシルオキシヘプタン (482mg) を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.69 (溶媒系1)

#### 製造例 16

製造例 13 と同様にして N<sup>α</sup> - t - ブトキシカルボニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジン (167mg) と 2 (S) - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (112mg) から、2 (S) - (N<sup>α</sup> - t - ブトキシカルボニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル) アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (186mg) を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.65 (溶媒系1)

#### 製造例 17

製造例 13 と同様にして N<sup>α</sup> - t - ブトキシカルボニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジン (524mg) と 2 (S) - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メチルシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (310mg) から、2 (S) - (N<sup>α</sup> - t - ブトキシカルボニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル) アミノ

－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－7－（4－メチルシクロヘキシルオキシ）ヘプタン（440mg）を無定形粉末として得る。

TLC：Rf値 0.72（溶媒系1）

#### 製造例18

製造例13と同様にしてN<sup>α</sup>－t－ブトキシカルボニル－N<sup>α</sup>－メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジン（277mg）と2（S）－アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－7－（4－メチルフェノキシ）ヘプタン（174mg）から、2（S）－（N<sup>α</sup>－t－ブトキシカルボニル－N<sup>α</sup>－メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジル）アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－7－（4－メチルフェノキシ）ヘプタン（260mg）を無定形粉末として得る。

TLC：Rf値 0.72（溶媒系1）

#### 製造例19

N－t－ブトキシカルボニル－L－シクロヘキシルアラニナル（1.28g）の乾燥テトラヒドロフラン（50ml）溶液に、－78℃に冷却下、乾燥テトラヒドロフラン（150ml）内で4－フェノキシ－1－ブロモブタン（11.5g）とマグネシウム（1.22g）より調製された4－フェノキシブチルマグネシウムブロマイド溶液を滴下する。滴下終了後、反応液を2時間かけて常温まで昇温させ、塩化アンモニウム飽和水溶液（200ml）に注ぎ込む。得られた混合物を酢酸エチル（200mlを2回）で抽出後濃縮して油状物（9.86g）を得る。残渣をヘキサン：酢酸エチル＝

6 : 1 (V/V) の混合溶液を溶出液とするシリカゲル (250 g) カラムクロマトグラフィーで精製し、2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシー - 7 - フェノキシヘプタン (440 mg) を油状物として得る。

TLC : Rf 値 0.66 (溶媒系 10)

#### 製造例 20

製造例 19 と同様にして N - t - ブトキシカルボニル - L - シクロヘキシルアラニナル (1.85 g)、4 - (4 - メトキシフェニル) オキシブチルブロマイド (9.38 g) およびマグネシウム (0.88 g) から 2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシー - 7 - (4 - メトキシフェニルオキシ) ヘプタン (953 mg) を油状物として得る。

TLC : Rf 値 0.33 (溶媒系 9)

#### 製造例 21

製造例 19 と同様にして N - t - ブトキシカルボニル - L - シクロヘキシルアラニナル (5.70 g) から 2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシー - 7 - (4 - メチルフェノキシ) ヘプタン (1.68 g) を油状物として得る。

TLC : Rf 値 0.38 (溶媒系 9)

#### 製造例 22

2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシー - 7 - フェノキシヘプタン

(400 mg) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解した後、0℃で1時間攪拌する。溶媒留去後、残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して2 (S) - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - フェノキシヘプタン (300 mg) を油状物として得る。  
TLC : R<sub>f</sub> 値 0.45 (溶媒系 11)

### 製造例 2 3

製造例 2 2 と同様にして2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシフェニルオキシ) ヘプタン (900 mg) から2 (S) - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシフェニルオキシ) ヘプタン (682 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.15 (溶媒系 1)

### 製造例 2 4

製造例 2 2 と同様にして2 (S) - N - t - ブトキシカルボニル - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - シクロヘキシルオキシヘプタン (938 mg) から2 (S) - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - シクロヘキシルオキシヘプタン (705 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.25 (溶媒系 1)

### 製造例 2 5

製造例 2 2 と同様にして2 (S) - t - ブトキシカルボニ

ルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-  
-(4-メチルシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (410 mg)  
から 2 (S)-アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒ  
ドロキシ-7-(4-メチルシクロヘキシルオキシ)ヘプタ  
ン (310 mg) を油状物として得る。

TLC: Rf 値 0.37 (溶媒系 1)

#### 製造例 26

製造例 22 と同様にして 2 (S)-t-ブトキシカルボニ  
ルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-  
-(4-メチルフェノキシ)ヘプタン (236 mg) から 2  
(S)-アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキ  
シ-7-(4-メチルフェノキシ)ヘプタン (174 mg)  
を油状物として得る。

TLC: Rf 値 0.55 (溶媒系 14)

#### 製造例 27

製造例 22 と同様にして 2 (S)-t-ブトキシカルボニ  
ルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-  
-(4-メトキシシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (300 mg)  
から 2 (S)-アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒ  
ドロキシ-7-(4-メトキシシクロヘキシルオキシ)ヘプ  
タン (221 mg) を油状物として得る。

TLC: Rf 値 0.22 (溶媒系 1)

#### 製造例 28

2 (S)-(N<sup>o</sup>-t-ブトキシカルボニル-N<sup>o</sup>-メチル-  
N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル)アミノ-1-シクロヘキシル

－3 (S)－ヒドロキシ－7－フェノキシヘプタン (600 mg) をトリフルオロ酢酸 (20 ml) に溶解し－5℃で4時間攪拌する。減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル (40 ml) に溶解する。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮して2 (S)－(N<sup>o</sup>－メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジル) アミノ－1－シクロヘキシル－3 (S)－ヒドロキシ－7－フェノキシヘプタン (506 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.60 (溶媒系1)

#### 製造例 29

製造例28と同様にして2 (S)－(N<sup>o</sup>－t－ブトキシカルボニル－N<sup>o</sup>－メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジル) アミノ－1－シクロヘキシル－3 (S)－ヒドロキシ－7－(4－メトキシフェニルオキシ)ヘプタン (333 mg) から2 (S)－(N<sup>o</sup>－メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジル) アミノ－1－シクロヘキシル－3 (S)－ヒドロキシ－7－(4－メトキシフェニルオキシ)ヘプタン (273 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.74 (溶媒系1)

#### 製造例 30

製造例28と同様にして2 (S)－(N<sup>o</sup>－t－ブトキシカルボニル－N<sup>o</sup>－メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジル) アミノ－1－シクロヘキシル－3 (S)－ヒドロキシ－7－シクロヘキシルオキシヘプタン (463 mg) から2 (S)－(N<sup>o</sup>－メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジル) アミノ－1

ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー7ーシクロヘキシルオキシヘプタン (396 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.55 (溶媒系1)

### 製造例 3 1

製造例 2 8 と同様にして 2 (S)ー(N<sup>α</sup>ーtーブトキシカルボニルーN<sup>α</sup>ーメチルーN<sup>1m</sup>ートシルーLーヒスチジル) アミノー1ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー7ー(4ーメトキシシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (110 mg) から 2 (S)ー(N<sup>α</sup>ーメチルーN<sup>1m</sup>ートシルーLーヒスチジル) アミノー1ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー7ー(4ーメトキシシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (83 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.51 (溶媒系1)

### 製造例 3 2

製造例 2 8 と同様にして 2 (S)ー(N<sup>α</sup>ーtーブトキシカルボニルーN<sup>α</sup>ーメチルーN<sup>1m</sup>ートシルーLーヒスチジル) アミノー1ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー7ー(4ーメチルシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (400 mg) から 2 (S)ー(N<sup>α</sup>ーメチルーN<sup>1m</sup>ートシルーLーヒスチジル) アミノー1ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー7ー(4ーメチルシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (337 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.55 (溶媒系1)

### 製造例 3 3

製造例 2 8 と同様にして 2 (S)ー(N<sup>α</sup>ーtーブトキシカ

ルボニル-N<sup>o</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-(4-メチルフェノキシ)ヘプタン (220 mg) から2 (S)- (N<sup>o</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-(4-メチルフェノキシ)ヘプタン (189 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.50 (溶媒系1)

#### 製造例 3 4

2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エタノール (976 mg) とトリエチルアミン (3.15 ml) のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液に室温下三酸化硫黄-ピリジン錯体 (3.58 g) を加える。同温で20分間攪拌し、氷水 (100 ml) に注ぐ。反応液をエーテル (100 ml × 3回) で抽出し、有機溶媒層を集め、5%クエン酸 (2回) 及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しN-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアルデヒド (331 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.65 (溶媒系2)

#### 製造例 3 5

製造例34と同様にして2-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エタノール (1.05 g) からN-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアルデヒド (410 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.73 (溶媒系2)



製造例 3 6

製造例 3 4 と同様にして 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパノール (3. 1 4 g) から 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオンアルデヒド (2. 0 2 g) を油状物として得る。

T L C : R f 値 0. 7 0 (溶媒系 2)

製造例 3 7

製造例 3 4 と同様にして 2 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパノール (5 2 3 m g) から 2 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオンアルデヒド (2 6 5 m g) を油状物として得る。

T L C : R f 値 0. 5 7 (溶媒系 2)

製造例 3 8

製造例 3 4 と同様にして 2 - [N - (9 - フルオレニルメトキシカルボニル) - N - メチル] エタノール (1. 1 9 g) から 2 - [N - (9 - フルオレニルメトキシカルボニル) - N - メチル] アセトアルデヒド (6 4 0 m g) を油状物として得る。

T L C : R f 値 0. 7 7 (溶媒系 3)

製造例 3 9

製造例 3 4 と同様にして 4 - ヒドロキシ酪酸ベンジル (3. 8 8 g) から 3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロピオンアルデヒド (2. 2 3 g) を油状物として得る。

T L C : R f 値 0. 3 8 (溶媒系 9)

製造例 4 0

0℃に冷却した2-アミノエタノール(3.05g)とトリエチルアミン(7.0ml)の乾燥塩化メチレン(100ml)溶液に、クロルギ酸ベンジル(8.0ml)を滴下する。添加終了後、反応液は同温で一夜攪拌する。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチル(200ml)に溶解し5%クエン酸(2回)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2回)及び食塩水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エタノール(9.53g)を油状物として得る。

TLC: Rf値 0.45 (溶媒系2)

#### 製造例41

製造例40と同様にして2-(メチルアミノ)エタノール(9.01g)とクロルギ酸ベンジル(17.06g)から2-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニル)エタノール(22.0g)を油状物として得る。

TLC: Rf値 0.75 (溶媒系12)

#### 製造例42

2(S)-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン(1.00g)をメタノール(20ml)に溶解し、5%Rh/A1<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(150mg)存在下水素ガス3気圧、35℃にて3時間水素添加を行なう。反応液は濾過後減圧下濃縮し、残渣をn-ヘキサン(60ml)に溶解して水(60ml×3回)及び食塩水(60ml×3回)で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、2(S)-t-ブ

トキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -  
ヒドロキシ-7-シクロヘキシルオキシヘプタン (1.00 g)  
を油状物として得る。

TLC: Rf 値 0.67 (溶媒系5)

#### 製造例 4 3

製造例 4 2 と同様にして 2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-7- (4 - メトキシフェノキシ) ヘプタン (358 mg) から 2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-7- (4 - メトキシシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (360 mg) を油状物として得る。

TLC: Rf 値 0.43 (溶媒系5)

#### 製造例 4 4

製造例 4 2 と同様にして 2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-7- (4 - メチルフェノキシ) ヘプタン (1.30 g) から 2 (S) - t - ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-7- (4 - メチルシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (1.25 g) を油状物として得る。

TLC: Rf 値 0.64 (溶媒系6)

#### 製造例 4 5

2 (S) - (N<sup>1</sup> - トシル-L - ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン (519 mg) と炭酸カリウム (218 mg) のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液に 4 - ブロモ酪酸エチル (315

$\mu$  1) を室温下加える。反応液は同温で一夜攪拌し、エーテル (50 ml) を加えた後、不溶物を濾去する。濾液を水 (2 回) と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮する。残渣をヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の混合溶媒を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2 (S) - [N<sup>o</sup>-3 - (エトキシカルボニル) プロピル - N<sup>im</sup>-トシル - L - ヒスチジル] アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (101 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.28 (溶媒系 3)

#### 製造例 4 6

製造例 4 5 と同様にして 2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル - L - ヒスチジル) アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (519 mg) と臭化酢酸ベンジル (174  $\mu$ l) から 2 (S) - [N<sup>o</sup>-ベンジルオキシカルボニルメチル - N<sup>im</sup>-トシル - L - ヒスチジル] アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (435 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.62 (溶媒系 3)

#### 製造例 4 7

製造例 4 5 と同様にして 2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル - L - ヒスチジル) アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (1.00 g) とブromo酢酸エチル (246  $\mu$ l) から 2 (S) - (N<sup>o</sup>-エトキシカルボニルメチル - N<sup>im</sup>-トシル - L - ヒスチジル) アミノ - 1 - シクロ

ヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン  
(522 mg) を結晶として得る。

融点 : 104 ~ 107 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.54 (溶媒系3)

#### 製造例 48

製造例45と同様にして2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン (519 mg) と3-ブロモプロピオン酸エチル (359 μl) から2 (S) - [N<sup>e</sup>-2 - (エトキシカルボニル) エチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン (95 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.39 (溶媒系3)

#### 製造例 49

製造例45と同様にして2 (S) - (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン (259 mg) と5-ブロモ吉草酸エチル (396 μl) から2 (S) - [N<sup>e</sup>-4 - (エトキシカルボニル) ブチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン (108 mg) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.39 (溶媒系3)

#### 製造例 50

4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム塩 (6.30 g)、炭酸水素ナトリウム (4.20 g) およびN, N-ジメチルホル

ムアミド (40 ml) の混合物中に室温下で臭化ベンジル (7.14 ml) を加え、同温で16時間攪拌した後溶媒を減圧留去する。残渣を酢酸エチル (200 ml) に溶解し、0.5 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。残渣をヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 (v/v) の混合溶媒を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ヒドロキシ酪酸ベンジル (7.68 g) を油状物として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.49 (溶媒系 8)

#### 製造例 5 1

N<sup>o</sup>-tert-ブトキシカルボニル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジン (14.33 g) と 2 (S)-アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (8.75 g) と塩化メチレン (150 ml) の混合物を 0℃ に冷却し、これに 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (9.39 g) を加える。反応液は 4℃ で一夜攪拌し、減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル (300 ml) に溶解し、0.5 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。残渣に 0℃ にてトリフルオロ酢酸 (150 ml) を加え、同温で3時間攪拌し、減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル (300 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 2 (S)- (N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジ

ル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (15.84 g) を無定形粉末として得る。  
TLC: Rf 値 0.40 (溶媒系 2)

### 実施例 1

2 (S) - {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオン酸 (283 mg) の塩化メチレン (2.5 ml) 溶液に氷冷下でオキザリルクロリド (80  $\mu$ l) と N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、同温下で 30 分間、次いで室温で 30 分間攪拌する。その反応混合物を、2 (S) - {N<sup>o</sup>- [3- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピル] - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (426 mg) と N-メチルモルホリン (55  $\mu$ l) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に氷冷下で加え、同温度で 15 分間攪拌する。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、5% クエン酸水溶液 (2 回)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 回) および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>o</sup>- (3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル) - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (603 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.63 (溶媒系 2)

### 実施例 2

実施例 1 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルピロピオン酸 (80 mg) と 2 (S) - {N<sup>o</sup>- {2 - [N- (9-フルオレニルメトキシカルボニル) - N-メチル] エチル} - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (135 mg) から 2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>o</sup>- {2 - [N- (9-フルオレニルメトキシカルボニル) - N-メチル] エチル} - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (221 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.75 (溶媒系 2)

### 実施例 3

実施例 1 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルピロピオン酸 (969 mg) と 2 (S) - {N<sup>o</sup>- [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (1.56 g) から 2 (S) - {2 (S) - {N



ーメチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ}-3-フェニルプロピオンイル-N<sup>α</sup>-[3-(ベンジルオキシカルボニル)プロピル]-N<sup>1m</sup>-トシル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(1.67g)を無定形粉末として得る。

TLC: R<sub>f</sub>値 0.40 (溶媒系2)

#### 実施例4

2(S)-{N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸(75mg)の乾燥塩化メチレン(1ml)溶液に氷冷下オキサリルクロリド(21μl)とN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、同温で30分間、次いで室温で30分間攪拌する。その反応混合物を、2(S)-[N<sup>α</sup>-3-(エトキシカルボニル)プロピル-N<sup>1m</sup>-トシル-L-ヒスチジル]アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(100mg)とN-メチルモルホリン(55μl)の乾燥塩化メチレン(1ml)溶液に氷冷下で加え同温で1時間攪拌する。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル(20ml)に溶解し、5%クエン酸(2回)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2回)および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮する。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、ピリジン塩酸塩(185mg)を室温にて加える。反応液を同温で2時間攪拌した後、溶媒を留去

し、残渣を酢酸エチル（20 ml）に溶解する。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（2回）及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮する。残渣をクロロホルム：メタノール＝10：1（V/V）の混合溶媒を展開液とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、2（S）－{2（S）－{N－メチル－N－[2－（N－メチル－N－モルホリノカルボニルアミノ）エチル]アミノカルボニルオキシ}－3－フェニルプロピオニル－N<sup>o</sup>－3－（エトキシカルボニル）プロピル－L－ヒスチジル}アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－6－メチルヘプタン（87 mg）を無定形粉末として得る。

融点 : 52－58℃

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.24（溶媒系2）

#### 実施例5

実施例4と同様にして2（S）－{N－メチル－N－[2－（N－メチル－N－モルホリノカルボニルアミノ）エチル]アミノカルボニルオキシ}－3－フェニルプロピオン酸（118 mg）と2（S）－[N<sup>o</sup>－（3－ピリジル）メチル－N<sup>im</sup>－トシル－L－ヒスチジル]アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－6－メチルヘプタン（153 mg）から、2（S）－{2（S）－{N－メチル－N－[2－（N－メチル－N－モルホリノカルボニルアミノ）エチル]アミノカルボニルオキシ}－3－フェニルプロピオニル－N<sup>o</sup>－（3－ピリジル）メチル－L－ヒスチジル}アミノ－1－シクロヘキシル－3（S）－ヒドロキシ－6－メチルヘプタン

(83 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 53 - 68 °C

TLC : Rf 値 0.30 (溶媒系 2)

#### 実施例 6

実施例 4 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピオン酸 (108 mg) と 2 (S) - [N<sup>a</sup> - (2-ピリジル) メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル] アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (152 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>a</sup> - (2-ピリジル) メチル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (105 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 70 - 86 °C

TLC : Rf 値 0.33 (溶媒系 2)

#### 実施例 7

実施例 4 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピオン酸 (40 mg) と 2 (S) - [N<sup>a</sup> - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル] アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 -

メチルヘプタン (64 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>-2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (40 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 65 - 75 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.25 (溶媒系 2)

#### 実施例 8

実施例 4 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオン酸 (79 mg) と 2 (S) - [N<sup>a</sup>-2-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル-N<sup>1m</sup>-トシル-L-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (128 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>-2-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (83 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 60 - 68 °C

TLC : Rf 値 0.38 (溶媒系 2)

### 実施例 9

実施例 4 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピオン酸 (79 mg) と 2 (S) - (N<sup>α</sup>-ベンジルオキシカルボニルメチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (120 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-ベンジルオキシカルボニルメチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (109 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 55 - 70 °C

TLC : Rf 値 0.38 (溶媒系 2)

### 実施例 10

実施例 4 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピオン酸 (79 mg) と 2 (S) - (N<sup>α</sup>-エトキシカルボニルメチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (109 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N

ーメチルーNーモルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ}ー3ーフェニルプロピオニルーN<sup>o</sup>ーエトキシカルボニルメチルーLーヒスチジル} アミノー1ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー6ーメチルヘプタン (93 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.31 (溶媒系2)

### 実施例 11

実施例4と同様にして2 (S)ー{NーメチルーNー[2ー(NーメチルーNーモルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ}ー3ーフェニルプロピオン酸 (67 mg) と2 (S)ー[N<sup>o</sup>ー2ー(エトキシカルボニル) エチルーN<sup>im</sup>ートシルーLーヒスチジル] アミノー1ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー6ーメチルヘプタン (95 mg) から、2 (S)ー{2 (S)ー{NーメチルーNー[2ー(NーメチルーNーモルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ}ー3ーフェニルプロピオニルーN<sup>o</sup>ー2ー(エトキシカルボニル) エチルーLーヒスチジル} アミノー1ーシクロヘキシルー3 (S)ーヒドロキシー6ーメチルヘプタン (63 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 49ー55℃

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.29 (溶媒系2)

### 実施例 12

実施例4と同様にして2 (S)ー{NーメチルーNー[2ー(NーメチルーNーモルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ}ー3ーフェニルプロピオン酸

(73 mg) と 2 (S) - [N<sup>α</sup>-4 - (エトキシカルボニル) ブチル-N<sup>1m</sup>-トシル-L-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (108 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-4 - (エトキシカルボニル) ブチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (92 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 58 - 66 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.32 (溶媒系2)

### 実施例 13

実施例4と同様にして2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオン酸 (95 mg) と 2 (S) - (N<sup>α</sup>-フェネチル-N<sup>1m</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (125 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-フェネチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (105 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 63 - 72 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.35 (溶媒系 2)

#### 実施例 14

実施例 4 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオン酸 (100 mg) と 2 (S) - {N<sup>o</sup>- [2 - (3-ピリジル) エチル] - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (143 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>o</sup>- [2 - (3-ピリジル) エチル] - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (121 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 68 - 75 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.21 (溶媒系 2)

#### 実施例 15

実施例 4 と同様にして 2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオン酸 (142 mg) と 2 (S) - [N<sup>o</sup>- (2-ピロリル) メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (179 mg)



から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>- (2-ピロリル) メチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (183 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 78 - 88 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.38 (溶媒系2)

#### 実施例 16

実施例4と同様にして2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオン酸 (118 mg) と2 (S) - {N<sup>a</sup>- [2 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピル] - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (177 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>- [2 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピル] - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (90 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 72 - 82 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.30 (溶媒系2)

#### 実施例 17

2 (S) - {N - {N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L - フェニルアラニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>1m</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - フェノキシヘプタン (396 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に室温でピリジン塩酸塩 (464 mg) を加え、同温で2時間攪拌する。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、水、炭酸水素ナトリウム飽和溶液及び水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮する。残渣をクロロホルム：メタノール = 6 : 1 (V/V) の混合溶媒を展開液とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、2 (S) - {N - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - L - フェニルアラニル - N<sup>α</sup> - メチル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - フェノキシヘプタン (268 mg) を無定形粉末として得る。

融点：76 - 82℃

TLC：R<sub>f</sub> 値 0.48 (溶媒系1)

#### 実施例 18

実施例 17 と同様にして 2 (S) - {2 (S) - {N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>1m</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - フ

エノキシヘプタン (365 mg) から、2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピル-N<sup>α</sup>-メチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン (267 mg) を無定形粉末として得る。

融点: 67-71℃

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.57 (溶媒系1)

#### 実施例 19

実施例 17 と同様にして 2 (S) - {N- {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} -L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7- (4-メトキシフェニルオキシ) ヘプタン (350 mg) から、2 (S) - {N- [N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] -L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7- (4-メトキシフェニルオキシ) ヘプタン (260 mg) を無定形粉末として得る。

融点: 68-73℃

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.65 (溶媒系1)

#### 実施例 20

実施例 17 と同様にして 2 (S) - {N- {N-メチル-

N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニル]-L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-トシル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-シクロヘキシルオキシヘプタン(298mg)から、2(S)-{N-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニル]-L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-シクロヘキシルオキシヘプタン(208mg)を無定形粉末として得る。

融点: 60-65℃

TLC: R<sub>f</sub>値 0.58 (溶媒系1)

#### 実施例 21

実施例 17と同様にして2(S)-{2(S)-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-ベンジル-N<sup>1</sup>-トシル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(150mg)から、2(S)-{2(S)-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-ベンジル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(102mg)を無定形粉末として得る。

融点: 75-82℃

TLC : R f 値 0.43 (溶媒系1)

### 実施例 2 2

実施例 1 7 と同様にして 2 (S) - {N - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - L - フェニルアラニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (129 mg) から、2 (S) - {N - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - L - フェニルアラニル - N<sup>α</sup> - メチル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (71 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 66 - 72 °C

TLC : R f 値 0.61 (溶媒系1)

### 実施例 2 3

実施例 1 7 と同様にして 2 (S) - {N - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - L - フェニルアラニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メチルシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (240 mg) から、2 (S) - {N - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - L -

フェニルアラニル-N<sup>o</sup>-メチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-(4-メチルシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (172 mg) を無定形粉末として得る。

融点: 65-70℃

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.49 (溶媒系1)

#### 実施例 24

実施例 17 と同様にして 2 (S) - {N - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - L - フェニルアラニル - N<sup>o</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メチルフェノキシ) ヘプタン (260 mg) から、2 (S) - {N - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - L - フェニルアラニル - N<sup>o</sup> - メチル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メチルフェノキシ) ヘプタン (189 mg) を無定形粉末として得る。

融点: 61-66℃

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.52 (溶媒系1)

#### 実施例 25

実施例 17 と同様にして 2 (S) - {2 (S) - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>o</sup> - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ

プロピル) - N<sup>tr</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (400 mg) から、2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>- (3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル) - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (198 mg) を無定形粉末として得る。

融点: 68 - 78 °C

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.21 (溶媒系2)

#### 実施例 26

実施例4と同様にして2 (S) - {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3-フェニルプロピオン酸 (140 mg) と2 (S) - {N<sup>a</sup>- [3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] - N<sup>tr</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (236 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>- [3- (ベンジルオキシカルボニル) プロピル] - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (204 mg) を無定形粉末として得る。

融点：55 - 62℃

TLC：R<sub>f</sub>値 0.44 (溶媒系2)

### 実施例 27

0℃に冷却した2(S) - [2(S) - [N-メチル-N-  
- {2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)-  
エチル} アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオ  
ニル-N<sup>a</sup> - (3-カルボキシプロピル) - N<sup>m</sup>-トシル-L  
-ヒスチジル] アミノ-1-シクロヘキシル-3(S) - ヒ  
ドロキシ-6-メチルヘプタン (49 mg) とメチルアミン  
塩酸塩 (4.1 mg) および塩化メチレン (0.5 ml) の混  
合物にトリエチルアミン (8.4 μl) と1-エチル-3-  
(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (  
12.5 mg) を加える。反応液を室温で2時間攪拌した後、減圧  
下濃縮する。残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解し0.5 N  
塩酸、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄  
し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。  
残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、  
室温でピリジニウムクロリド (58 mg) を加え、同温で2  
時間攪拌する。溶媒留去後残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶  
解し、炭酸水素ナトリウム飽和及び食塩水で順次洗浄した後  
硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、クロロホルム：  
メタノール = 10 : 1 の混合溶媒を展開液とするシリカゲル  
薄層クロマトグラフィーで精製し、2(S) - {2(S) -  
[N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカ  
ルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-



フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>-(3-メチルアミノカルボニル  
プロピル)-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル  
-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (20 mg)  
を無定形粉末として得る。

融点 : 62-68℃

TLC: Rf 値 0.26 (溶媒系2)

#### 実施例 28

実施例 27と同様にして 2 (S) - {2 (S) - [N-メ  
チル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニル  
アミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニル  
プロピオニル-N<sup>a</sup>-(3-カルボキシプロピル)-N<sup>1m</sup>-ト  
シル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)  
-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (69 mg) とジメチル  
アミン塩酸塩 (6.2 mg) から、2 (S) - {2 (S) - [N-  
メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボ  
ニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェ  
ニルプロピオニル-N<sup>a</sup>-(3-メチルアミノカルボニルプロ  
ピル)-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3  
(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (30 mg) を無  
定形粉末として得る。

融点 : 58~67℃

TLC: Rf 値 0.30 (溶媒系2)

#### 実施例 29

実施例 27と同様にして 2 (S) - {2 (S) - [N-メ  
チル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニル

アミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニル  
 プロピオニル - N<sup>α</sup> - (3 - カルボキシプロピル) - N<sup>β</sup> - ト  
 シル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S)  
 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (69 mg) とエチルア  
 ミン塩酸塩 (6.9 mg) から、2 (S) - {2 (S) - [N  
 - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボ  
 ニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェ  
 ニルプロピオニル - N<sup>α</sup> - (3 - エチルアミノカルボニルプロ  
 ピル) - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3  
 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (30 mg) を無  
 定形粉末として得る。

融点 : 54 - 63 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.25 (溶媒系 2)

### 実施例 30

実施例 27 と同様にして 2 (S) - {2 (S) - [N - メ  
 チル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニル  
 アミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニル  
 プロピオニル - N<sup>α</sup> - (3 - カルボキシプロピル) - N<sup>β</sup> - ト  
 シル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S)  
 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (69 mg) とイソプロ  
 ピルアミン (5 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N - メ  
 チル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニル  
 アミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニル  
 プロピオニル - N<sup>α</sup> - (3 - イソプロピルアミノカルボニルプロ  
 ピル) - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル -

3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (29 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 57 - 65 °C

TLC : Rf 値 0.22 (溶媒系 2)

### 実施例 3 1

実施例 2 7 と同様にして 2 (S) - {2 (S) - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>a</sup> - (3 - カルボキシプロピル) - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (69 mg) とジエチルアミン (6.1 mg) から、2 (S) - {2 (S) - {N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>a</sup> - (3 - ジエチルアミノカルボニルプロピル) - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン (39 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 52 - 60 °C

TLC : Rf 値 0.22 (溶媒系 2)

### 実施例 3 2

実施例 2 7 と同様にして 2 (S) - {2 (S) - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>a</sup> - (3 - カルボキシプロピル) - N<sup>im</sup> - ト

シル-*L*-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-  
 -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (98 mg) と N-(*t*-  
 -ブトキシカルボニル) ピペラジン (22 mg) から、2 (S)-  
 -{2 (S)-{N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-  
 -モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル  
 オキシ}-3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-{3-[4-(*t*-  
 -ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニル]  
 プロピル}-*L*-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル  
 -3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (65 mg)  
 を無定形粉末として得る。

融点 : 60-69℃

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.30 (溶媒系 2)

### 実施例 33

実施例 27 と同様にして 2 (S)-{2 (S)-[N-メ  
 チル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニル  
 アミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ]-3-フェニル  
 プロピオニル-N<sup>α</sup>-(3-カルボキシプロピル)-N<sup>im</sup>-ト  
 シル-*L*-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-  
 -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (98 mg) と N-(*t*-  
 -ブトキシカルボニル) エチレンジアミン (19 mg) から、  
 2 (S)-{2 (S)-{N-メチル-N-[2-(N-メ  
 チル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカ  
 ルボニルオキシ}-3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-{3-  
 [2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) エチル] アミノカ  
 ルボニルプロピル}-*L*-ヒスチジル} アミノ-1-シクロ

ヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン  
(62 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 58 - 66 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.25 (溶媒系2)

#### 実施例 34

0 °C に冷却した 2 (S) - [2 (S) - [N - メチル - N - {2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル} アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>α</sup> - (3 - カルボキシプロピル) - N<sup>1m</sup> - トシル - L - ヒスチジル] アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ-6 - メチルヘプタン (147 mg) と n - ブタノール (69 μl) と塩化メチレン (1.5 ml) の混合物に 4 - ジメチルアミノピリジン (1.8 mg) と 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (35 mg) を加える。反応液を同温で 1 時間攪拌した後、更に室温で 1 時間攪拌し減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解し 0.5 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮する。残渣をクロロホルム : メタノール = 10 : 1 (V/V) の混合溶媒を展開液とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、2 (S) - {2 (S) - [N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニル - N<sup>α</sup> - (3 - ブトキシカルボニルプロピル) - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキ

シ-6-メチルヘプタン (81 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 50 - 57 °C

TLC : Rf 値 0.43 (溶媒系 2)

### 実施例 3 5

実施例 3 4 と同様にして 2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>o</sup> - (3-カルボキシプロピル) - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (59 mg) とイソプロパノール (23  $\mu$ l) から 2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>o</sup> - (3-イソプロピルオキシカルボニルプロピル) - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (31 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 53 - 60 °C

TLC : Rf 値 0.40 (溶媒系 2)

### 実施例 3 6

0 °C に冷却した N- {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L-フェニルアラニン (122 mg) と 2 (S) - {N<sup>o</sup> - [2 - (N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニル

アミノ) エチル] - N<sup>1</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (220 mg) と塩化メチレン (3 ml) の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (145 mg) を加える。反応液を同温で1時間攪拌した後、更に室温で3日間攪拌し減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル (30 ml) に溶解し0.5 N塩酸、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解した後、室温でピリジニウムクロリド (358 mg) を加え、同温で2時間攪拌する。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥する。濃縮後、クロロホルム：メタノール=10：1 (V/V) の混合溶媒を展開液とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製、2 (S)-{N-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル]-L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-[2-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル]-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (73 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 58-68℃

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.33 (溶媒系2)

### 実施例 37

0℃に冷却下 2 (S) - { 2 (S) - { N-メチル-N-[ 2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ } - 3-フェニルプロピオニル-N° - { 3 - [ 4 - (t-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] プロピル } - L-ヒスチジル } アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (49 mg) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) に溶解し 1 時間攪拌する。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解して炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、2 (S) - { 2 (S) - [ N-メチル-N-[ 2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ ] - 3-フェニルプロピオニル-N° - [ 3 - (1-ピペラジニルカルボニル) プロピル ] - L-ヒスチジル } アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (36 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 65 - 74℃

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.37 (溶媒系 13)

### 実施例 38

実施例 37 と同様にして 2 (S) - { 2 (S) - [ N-メチル-N-[ 2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ ] - 3-フェニルプロピオニル-N° - [ 3 - [ 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルプロピル ] - L-ヒスチ



ジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (46 mg) から 2 (S)-{2 (S)-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>-[3-(2-アミノエチル)アミノカルボニルプロピル]-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-(3S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (33 mg) を無定形粉末として得る。

融点: 71-80 °C

TLC: R<sub>f</sub> 値 0.35 (溶媒系 13)

### 実施例 39

2 (S)-{2 (S)-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>-2-[N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-N-メチル]アミノエチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (180 mg) と 20% ピペリジンおよび塩化メチレン (2 ml) の混合物を室温で 1 時間攪拌し減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル (30 ml) に溶解し炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮する。残渣をクロロホルム:メタノール = 10:1 (V/V) の混合溶媒を展開液とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、2 (S)-{2 (S)-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカ

ルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>- [2 - (N-メチルアミノ) エチル] - N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (131mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.23 (溶媒系2)

#### 実施例40

0℃に冷却した2(S)-{2(S)-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>-[2-(N-メチルアミノ)エチル]-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(73mg)の塩化メチレン(1ml)溶液にトリエチルアミン(12μl)とモルホリノカルボニルクロライド(13mg)を加える。反応液を同温で1時間攪拌し、更に室温で5時間攪拌する。減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル(10ml)に溶解し、5%クエン酸、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮する。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解しピリジン塩酸塩(89mg)を室温に加える。反応液を同温で2時間攪拌し、減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル(10ml)に溶解する。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をクロロホルム：メタノール=10：1(V/V)の混合溶媒を展開

液とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (21 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 75 - 82 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.51 (溶媒系2)

#### 実施例 41

2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>- [2- (N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル) アミノ] エチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (18 mg) のメタノール (0.5 ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 (15 mg) とギ酸アンモニウム (20 mg) を室温で加える。反応液を同温で1夜放置し、濾過後濾液を減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮して、2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェ

ニルプロピオニル-N<sup>o</sup>-[2-(N-メチルアミノ)エチル]  
-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)  
-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(14mg)を無定形粉  
末として得る。

融点 : 62-70℃

TLC: Rf値 0.30 (溶媒系12)

#### 実施例42

実施例41と同様にして2(S)-{2(S)-[N-メ  
チル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニル  
アミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニル  
プロピオニル-N<sup>o</sup>-[2-(N-ベンジルオキシカルボニル  
アミノ)エチル]-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘ  
キシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(30mg)  
から2(S)-{2(S)-[N-メチル-N-[2-(N  
-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミ  
ノカルボニルオキシ]-3-フェニルプロピオニル-N<sup>o</sup>-(2  
-アミノエチル)-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘ  
キシル-3(S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン(18mg)  
を無定形粉末として得る。

融点 : 65-73℃

TLC: Rf値 0.22 (溶媒系12)

#### 実施例43

実施例41と同様にして2(S)-{2(S)-[N-メ  
チル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニル  
アミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ]-3-フェニル

プロピオニル-N<sup>a</sup>- (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ  
プロピル) -L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル  
-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (40 mg)  
から 2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-  
メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミ  
ノカルボニルオキシ] -3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>- (3  
-アミノプロピル) -L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロ  
ヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン  
(28 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 60-69°C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.20 (溶媒系 12)

#### 実施例 44

2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2- (N-  
メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミ  
ノカルボニルオキシ] -3-フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup>- (3  
-ベンジルオキシカルボニルプロピル) -N<sup>1m</sup>-トシル-L-  
ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒド  
ロキシ-6-メチルヘプタン (1.67 g) のメタノール  
(15 ml) 溶液に 10%パラジウム-炭素 (1.68 g) と  
アンモニウムホルメイト (1.17 g) を室温で加える。反  
応液を同温で 1 日放置し、濾過後濾液を減圧下濃縮する。残  
渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、0.5 N 塩酸及び食塩  
水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮  
し、残渣をクロロホルム : メタノール = 50 : 1 (V/V)  
の混合溶媒を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィーで精製し、2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N-  
[2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エ  
チル] アミノカルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニ  
ル-N<sup>a</sup> - (3 - カルボキシプロピル) - N<sup>im</sup> - トシル-L-  
ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-6-メチルヘプ  
タン (935 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : Rf 値 0.38 (溶媒系2)

#### 実施例 45

2 (S) - {2 (S) - [N-メチル-N- [2 - (N-  
メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノ  
カルボニルオキシ] - 3 - フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup> - ベン  
ジルオキシカルボニルメチル-L-ヒスチジル} アミノ-1-  
シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキシ-6-メチルヘプ  
タン (32 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に10%パラジ  
ウム-炭素 (12 mg) の存在下水素ガス3気圧で8時間水  
素化する。濾過後濾液を減圧下濃縮し、残渣にベンゼン  
(10 ml) を加え溶媒を減圧留去し、2 (S) - {2 (S)  
- [N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノ  
カルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3  
- フェニルプロピオニル-N<sup>a</sup> - カルボキシメチル-L-ヒス  
チジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) - ヒドロキ  
シ-6-メチルヘプタン (22 mg) を無定形粉末として得  
る。

融点 : 73 - 81℃

TLC : Rf 値 0.10 (溶媒系12)

実施例 4 6

2 (S) - { 2 (S) - [N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>- [3 - (エトキシカルボニル) プロピル] - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (51 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム (0.3 ml) を室温で加える。同温で 2.5 時間攪拌し、減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮して、2 (S) - { 2 (S) - [N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ] - 3-フェニルプロピオニル-N<sup>α</sup>- (3-カルボキシプロピル) - L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (47 mg) を無定形粉末として得る。

融点 : 75 - 83 °C

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.21 (溶媒系 12)

実施例 4 7

N- {N-メチル-N- [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L-フェニルアラニン (177 mg) と 2 (S) - (N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン (250 mg) の乾燥塩化メチレン (10 ml) 溶液に氷冷

下、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(94 mg)を加え、同温で2時間攪拌する。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル(30 ml)に溶解し、5%塩酸、1M炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、2(S)-{N-[N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニル]-L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン(396 mg)を無定形粉末として得る。

TLC: R<sub>f</sub>値 0.76 (溶媒系1)

#### 実施例48

実施例47と同様にして2(S)-{N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸(162 mg)と2(S)-(N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル)アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン(240 mg)から、2(S)-{2(S)-{N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ}-3-フェニルプロピル-N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル}アミノ-1-シクロヘキシル-3(S)-ヒドロキシ-7-フェノキシヘプタン(365 mg)を無定形粉末として得る。



TLC : R f 値 0.80 (溶媒系1)

#### 実施例 49

実施例 47 と同様にして N- {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} -L-フェニルアラニン (184 mg) と 2 (S) - (N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7- (4-メトキシフェニルオキシ) ヘプタン (273 mg) から、2 (S) - {N- {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニルオキシ} -L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7- (4-メトキシフェニルオキシ) ヘプタン (383 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R f 値 0.68 (溶媒系1)

#### 実施例 50

実施例 47 と同様にして N- {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} -L-フェニルアラニン (144 mg) と 2 (S) - (N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7-シクロヘキシルオキシヘプタン (190 mg) から、2 (S) - {N- {N-メチル-N- [2- (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} -L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒス

チジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-シクロヘキシルオキシヘプタン (298 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.86 (溶媒系1)

#### 実施例 5 1

実施例 4 7 と同様にして 2 (S)-{N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ}-3-フェニルプロピオン酸 (77 mg) と 2 (S)- (N<sup>α</sup>-ベンジル-N<sup>1</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (100 mg) から、2 (S)-{2 (S)-{N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニルオキシ}-3-フェニルプロピル-N<sup>α</sup>-ベンジル-N<sup>1</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン (152 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.32 (溶媒系3)

#### 実施例 5 2

実施例 4 7 と同様にして N-{N-メチル-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミノカルボニル}-L-フェニルアラニン (55 mg) と 2 (S)- (N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S)-ヒドロキシ-7-(4-メトキシシクロヘキシルオキシ)ヘプタン (83 mg) から、

2 (S) - {N - {N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L - フェニルアラニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシシクロヘキシル) ヘプタン (129 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.80 (溶媒系1)

### 実施例 5 3

実施例 4 7 と同様にして N - {N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L - フェニルアラニン (127 mg) と 2 (S) - (N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル) アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メチルシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (170 mg) から、2 (S) - {N - {N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L - フェニルアラニル - N<sup>α</sup> - メチル - N<sup>im</sup> - トシル - L - ヒスチジル} アミノ - 1 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 7 - (4 - メチルシクロヘキシルオキシ) ヘプタン (263 mg) を無定形粉末として得る。

TLC : R<sub>f</sub> 値 0.68 (溶媒系1)

### 実施例 5 4

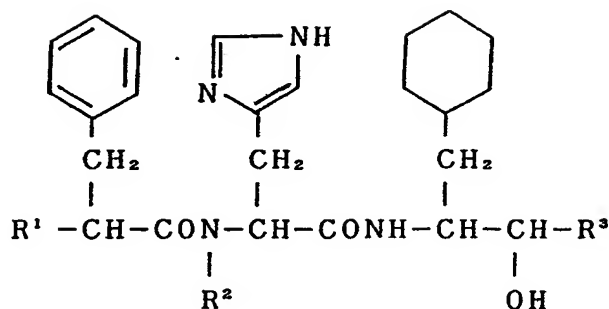
実施例 4 7 と同様にして N - {N - メチル - N - [2 - (N - メチル - N - モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L - フェニルアラニン (142 mg) と 2

(S) - (N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル) アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7-(4-メチルフェノキシ) ヘプタン (189 mg) から、2 (S) - {N - {N-メチル-N - [2 - (N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ) エチル] アミノカルボニル} - L-フェニルアラニル-N<sup>α</sup>-メチル-N<sup>im</sup>-トシル-L-ヒスチジル} アミノ-1-シクロヘキシル-3 (S) -ヒドロキシ-7-(4-メチルフェノキシ) ヘプタン (260 mg) を無定形粉末として得る。

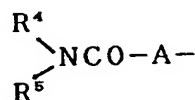
TLC : R<sub>f</sub> 値 0.78 (溶媒系1)

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式



[式中R<sup>1</sup>は式



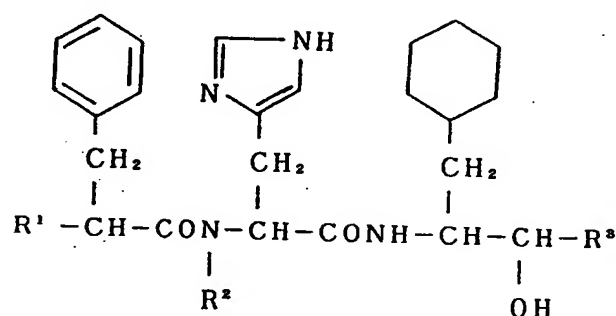
(式中Aは-NH-または-O-、R<sup>4</sup>は低級アルキル基、R<sup>5</sup>は(アシル)(低級アルキル)アミノ(低級)アルキル基を意味する)

で示される基、R<sup>2</sup>は低級アルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアミノ基、アリール基、複素環式基およびアシル基よりなる群から選択される基を置換分として有していても良い低級アルキル基、R<sup>3</sup>は低級アルキルおよび低級アルコキシよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアリールオキシまたは低級アルキルおよび低級アルコキシよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いシクロ(低級)アルコキシのいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を意味する(但しR<sup>3</sup>が低級アルキル基の場合は、R<sup>2</sup>は低級ア

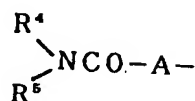
ルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアミノ基，アリール基，複素環式基およびアシル基よりなる群から選択される基を置換分として有する低級アルキル基である）]

で示されるアミノ酸誘導体およびその塩。

## 2. 式



[式中 R'は式

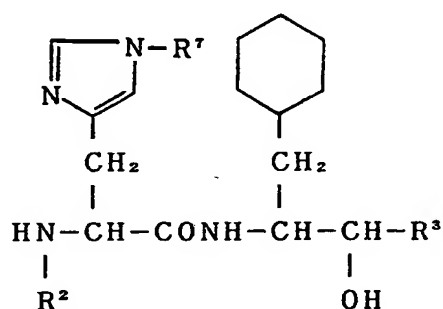


(式中 A は  $-\text{NH}-$  または  $-\text{O}-$ 、 $\text{R}^4$  は低級アルキル基、 $\text{R}^5$  は (アシル) (低級アルキル) アミノ (低級) アルキル基を意味する)

で示される基、 $\text{R}^2$  は低級アルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアミノ基，アリール基，複素環式基およびアシル基よりなる群から選択される基を置換分として有していても良い低級アルキル基、 $\text{R}^3$  は低級アルキルおよび低級アルコキシよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアリールオキシま

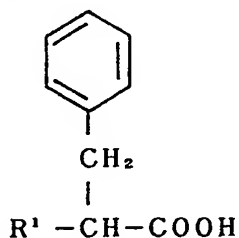
たは低級アルキルおよび低級アルコキシよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いシクロ（低級）アルコキシのいずれかで置換されていてもよい低級アルキル基を意味する（但し  $R^3$  が低級アルキル基の場合は、 $R^2$  は低級アルキルおよびアシルよりなる群から選択される基を置換分として有していても良いアミノ基，アリール基，複素環式基およびアシル基よりなる群から選択される基を置換分として有する低級アルキル基である）]

で示されるアミノ酸誘導体またはその塩の製造法であって、式



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ はそれぞれ前記定義の通りであり、 $R^7$ は水素原子またはN-保護基である]

で示される化合物もしくはアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩を、式



[式中、 $R^1$ は前記定義の通りである]

で示される化合物もしくはカルボキシ基における反応性誘導

体またはそれらの塩と反応させ、必要に応じてN-保護基を脱離させることを特徴とする製造法。

3. 請求の範囲第1項記載のアミノ酸誘導体またはその塩を有効成分とし、医薬として許容される実質的に無毒性の担体または賦形剤とともに含有することを特徴とする医薬組成物。

4. 医薬として使用するための請求の範囲第1項記載のアミノ酸誘導体またはその塩。

5. 請求の範囲第1項記載のアミノ酸誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する降圧剤、心不全用剤、腎疾患治療剤または緑内障治療剤。

6. 請求の範囲第1項記載のアミノ酸誘導体またはその塩を人または動物に投与することを特徴とする高血圧症、心不全、腎疾患または緑内障の治療方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00349

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. C1 <sup>5</sup> C07D233/64, C07D401/12, C07D403/12, C07D487/04, C07K5/06, A61K31/415, A61K37/02, A61K31/535, A61K31/44, A61K37/64		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D233/64, C07D401/12, C07D403/12, C07D487/04, C07K5/06, A61K31/415, A61K37/02, A61K31/535, A61K31/44, A61K37/64	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>12</sup>
A	EP, A, 396065 (Japan Tobacco Inc.), April 28, 1990 (28. 04. 90)	1-5
A	EP, A, 300189 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), January 25, 1989 (25. 01. 89)	1-5
A	EP, A, 283970 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), September 28, 1988 (28. 09. 88)	1-5
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
May 22, 1992 (22. 05. 92)	June 16, 1992 (16. 06. 92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 6, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 pertains to a medical treatment of the human body by curing.

2. ☐ Claim numbers, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# 国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/ 00349

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C 007D233/64, C 007D401/12, C 007D403/12, C 007D487/04, C 007K5/06, A 61K31/415, A 61K37/02, A 61K31/535, A 61K31/44, A 61K37/64		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPO	C 007D233/64, C 007D401/12, C 007D403/12, C 007D487/04, C 007K5/06, A 61K31/415, A 61K37/02, A 61K31/535, A 61K31/44, A 61K37/64	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	EP, A, 396065 (Japan Tobacco Inc.) 28. 4月. 1990 (28. 04. 90)	1-5
A	EP, A, 300189 (Eujisawa pharmaceutical Co., Ltd.) 25. 1月. 1989 (25. 01. 89)	1-5
A	EP, A, 283970 (Eujisawa pharmaceutical Co., Ltd.) 28. 9月. 1988 (28. 09. 88)	1-5
※ 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
22. 05. 92	16.06.92	
国際調査機関	権限のある職員	407252
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	佐 伯 とも子

第2ページから続く情報

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

請求の範囲 6 は、人の身体の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲                      は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲                     

3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲                     

4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。

☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。